

München. 1960

Methoden zur Bestimmung
des Ovulationstermins im Hinblick auf die
Behandlung der weiblichen Sterilität

von

EUGEN SAUR

München 1960

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. W. BICKENBACH

METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES OVULATIONSTERMINS
IM HINBLICK AUF DIE BEHANDLUNG DER WEIBLICHEN
STERILITÄT.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

EUGEN SAUR
aus
Augsburg

München 1960

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent : Prof. Dr.G.K. DÖRING
Co-Referent: Prof. Dr.W. BICKENBACH
Dekan : Prof. Dr.H. SCHWIEGK
Tag der mündlichen Prüfung: 5.7.1960.



Herrn Prof. Dr.G.K. DÖRING möchte ich für die
Überlassung der Arbeit und für seine Beratung
bei der Ausführung derselben danken.

INHALTSVERZEICHNIS

=====

EINLEITUNG:

	Seite
Verteilung der Sterilitätsursachen	1
Ovulationsstörungen	2
Periodische Fruchtbarkeit und Unfruchtbarkeit im Zyklus	3

METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES OVULATIONSTERMINS:

1) Basaltemperaturmessung	4
2) Makroskopische und mikroskopische Untersuchung von Ovarien und Corpora lutea	7
3) Endometriumsdiagnostik	8
4) Untersuchung der Uterusmotilität nach Knaus	12
5) Rechnerische Bestimmung des Ovulationstermins nach Knaus und Ogino	13
6) Untersuchung der Cervixfaktoren	15
7) Simultantest nach Rauscher	20
8) Untersuchung des Vaginalsmear	22
9) Auswertung von Mittelschmerz und Fluor intermenstrualis	25
10) Bestimmung der alveolären Kohlensäurespannung	28
11) Messung der Gonadotropinausscheidung im Harn	29
12) Farris-Test	32
13) Messung der Oestrogenausscheidung im Harn	33
14) Bestimmung des Progesteronspiegels im Blut	36
15) Messung der Pregnandiolausscheidung im Harn	39
16) Vitamin C Test	41
17) Von der Ovulation abhängige Hautreaktionen	42
18) Zyklische Veränderungen der Bestandteile des Blutes	43
19) Zyklische Schwankungen verschiedener physiologischer Faktoren ...	44
20) Messung bioelektrischer Potentiale	45
21) Flockungszahlreaktion nach Takata	46
22) Messung der Reduktionszeit nach Samuels	47

ZUSAMMENFASSUNG:

Methoden zur Ovulationsbestimmung, die für die Sterilitätsbehand- lung praktische Bedeutung besitzen	48
AUTORENVERZEICHNIS	50

EINLEITUNG

Die Zahl der ungewollt kinderlosen Ehen beträgt heute, wie schon seit Jahrzehnten unverändert, 10-15%, trotz unserer relativ genauen Kenntnis um die ovariellen und hormonalen Vorgänge während des Zyklus und der dadurch stark ausgeweiteten Therapiemöglichkeiten. Die sterile Ehe, wobei von Sterilität dann gesprochen wird, wenn die Frau nach 2 jähriger normaler Eheführung bei vorhandenem Kinderwunsch nicht konzipiert, stellt also nach wie vor sowohl im Hinblick auf das Eheglück im einzelnen, als auch bevölkerungspolitisch ein großes Problem dar (7).

Betrachtet man die Verteilung der Ursachen, so findet man, daß in 35-40% der Fälle der Mann infolge verschiedenartiger Störungen für die kinderlose Ehe verantwortlich ist. Diese hohe Zahl steht ganz im Gegensatz zu der in Laienkreisen weitverbreiteten Meinung, die den Grund für eine sterile Ehe fast immer bei der Frau sieht, und zeigt, wie enorm wichtig es ist, bei jeder Sterilitätsbehandlung, außer es liegen klar erkennbare Sterilitätsursachen der untersuchten Frau vor, eine männliche Sterilität auszuschließen. 10-20% der Sterilitätsursachen sind unbekannten Ursprungs, die restlichen 45-50% sind der Frau zuzuschreiben.

Nach BICKENBACH und DÖRING (7) ist es von Vorteil, den Begriff Sterilität im Sinne von Konzeptionsschwierigkeiten zu erweitern, wobei dann untergeteilt werden kann in

- 1) leicht behebbarer Konzeptionsschwierigkeiten (Cervixentzündung, leichte ovarielle Funktionsstörungen usw.)
- 2) schwerer behebbarer Konzeptionsschwierigkeiten (Ovarialinsuffizienz, Uterusmißbildungen usw.)
- 3) nicht behebbarer Konzeptionsschwierigkeiten.

Eine Zusammenstellung aus der Sterilitätsklientel der I. Münchner Universitäts-Frauenklinik, die stellvertretend für die heutige Verteilung der weiblichen Sterilitätsursachen gelten dürfte, zeigt folgendes Bild (7) :

Ursache	Häufigkeit
ovariell	46%
tubar	35%
uterin (Corpus)	19%
cervical	13%
vaginal	19%
psychisch	1%
ohne Befund	10%
(nur Beratung)	

Abb.1: Verteilung der Sterilitätsursachen bei 341 Frauen, die seit Ende 1954 die Privatsprechstunde aufgesucht haben. Die Addition der relativen Häufigkeiten ergibt eine Zahl von mehr als 100, weil bei manchen Frauen mehr als eine Ursache vorhanden war.

Überraschend ist dabei die starke Zunahme der ovariellen Sterilitätsursachen gegenüber den tubaren, die nach G.K.F. SCHULTZE (+7) früher mehr als 50% betrug.

Es ist also notwendig, wenn Anamnese, Allgemein- und Genitalbefund keine Ursache für Konzeptionsschwierigkeiten ergeben, sogleich den physiologischen Ablauf der Ovarialfunktion zu kontrollieren.

Die schweren Formen der Ovarialinsuffizienz, die mit Amenorrhoe verbunden sind, können anamnestisch erfaßt werden. Sie spielen zahlenmäßig aber eine erheblich geringere Rolle als die partiellen Störungen, deren Nachweis nur mit Methoden gelingt, die den Follikelsprung und die Entwicklung eines funktionstüchtigen Corpus luteum anzuzeigen vermögen.

Diese sogenannten Ovulationsstörungen, die in hohem Maße für die Konzeptionsschwierigkeiten verantwortlich sind, werden nach DÖRING (30) unterteilt in:

1) Anovulatorische Zyklen (= komplette C. lut. Insuffizienz).

Sie kommen zur Zeit der vollen Geschlechtsreife von 20-40 Jahren nur in 3% vor, zeigen aber bei Patientinnen, die die Sterilitätssprechstunde aufsuchen eine Häufigkeit von 10% und mehr. Sie sind oft zwischen normale Zyklen eingeschaltet und bleiben meistens unbeachtet, da es infolge einer Follikelabbruchblutung in einigermaßen regelmäßigen Abständen zu menstruationsähnlichen Blutungen kommen kann, wobei das Intervall in der Mehrzahl etwas verkürzt ist. Ihre Erfassung ist nur mit speziellen Methoden möglich, ihre Therapie besteht in der Auslösung der Ovulation durch Sexualhormongaben.

2) Verkürzung der C. lut. Phase. Sie wird als relative C. lut. Insuffizienz bezeichnet und zeigt sich meist in einer deutlichen Verkürzung der prämenstruellen Phase, wobei diese bei einer Länge von 9 oder weniger Tagen stets mit Unfruchtbarkeit verbunden ist. Durch Hormongaben muß versucht werden, die Normallänge der C. lut. Phase zu erreichen.

3) Treppenförmiger Anstieg der Basaltemperaturkurve, der im Sinne eines verzögerten Eintritts der Progesteronwirkung gedeutet wird, wobei die Basaltemperatur erst im Laufe mehrerer Tage bis einer Woche zu dem prämenstruellen hohen Niveau ansteigt. Zwar ist die Treppe nicht immer mit Sterilität verbunden, doch empfiehlt sich die Anwendung hormonaler und physikalischer Behandlung.

Neben der Auffindung dieser ovariellen Sterilitätsursachen liegt die Hauptaufgabe der Ovulationsbestimmungsmethoden für die Sterilitätsbehandlung darin, den Follikelsprung möglichst frühzeitig, am besten schon im Voraus, anzuzeigen. Die Untersuchungen über die Zykluslänge haben nämlich ergeben, daß ein regelmäßig 28 tägiger Zyklus außerordentlich selten ist und eine Ausnahme darstellt.

Trotz der heute allgemein anerkannten Konstanz der C. lut. Phase ist es aus diesem Grunde unbedingt nötig, zur Erzielung einer Konzeption das Konzeptionsoptimum zu bestimmen und zu beachten, da außerhalb dieses ziemlich kurzen Zeitraumes eine Konzeption unmöglich sein dürfte.

Die Länge des Konzeptionsoptimums wird durch die Dauer der Befruchtungsfähigkeit des männlichen und weiblichen Gameten bestimmt. Während die Befruchtungsfähigkeit der Eizelle auf wenige Stunden, wahrscheinlich 3-5, beschränkt ist, läuft die der Spermien nach 36, höchstens 48 stündigem Aufenthalt im weiblichen Genitale ab.

Da für den Samentransport zum ampullären Teil der Tube, wo die Befruchtung stattfindet, mit oder auch ohne Orgasmus nur kurze Zeit benötigt wird (es wurden in weniger als 2 Stunden nach der Kohabitation Spermien in der Tube nachgewiesen), kann für die Zeit der Konzeptionsmöglichkeit eine Dauer von höchstens 48 Stunden angenommen werden.

Die gesetzmäßige Periodizität der Fruchtbarkeit und Unfruchtbarkeit im weiblichen Zyklus, bestimmt durch den Zeitpunkt des Follikelsprungs, war noch bis vor wenigen Jahren stark umstritten.

Noch zu Anfang des 20. Jahrhunderts wurde der Sprung des GRAAF'schen Follikels, bei Berücksichtigung aller Autoren, praktisch für jeden Tag des mensuellen Zyklus angegeben. KNAUS (52) und OGINO (74) waren die ersten, die unabhängig voneinander, eine von der Zykluslänge nicht beeinflusste Konstanz der C. lut. Phase verfochten.

Durch sein starres Festhalten an seinem aufgestellten Lehrsatz: "Die Ovulation erfolgt unter physiologischen Bedingungen am 15. Tage vor der nächsten Ovulation." - förderte KNAUS die Zyklusforschung in hohem Maße. Der Streit der beiden Parteien, pro und contra KNAUS, hatte umfangreiche Untersuchungen und die Erarbeitung neuer Methoden zur Ovulationsbestimmung zur Folge. Er ist heute durch die Ergebnisse verschiedenster Autoren im Sinne von KNAUS entschieden, wenn auch seine Forderung einer genau 14 tägigen C. lut. Phase nicht bestätigt werden konnte. Bei der statistischen Berechnung von 526 Zyklen durch DÖRING (25) betrug die mittlere Abweichung, bei einer durchschnittlichen Dauer der prämenstruellen Phase von 12,9 Tagen, aber nur $\pm 2,15$ Tage.

Durch Untersuchung der Cervixfaktoren und gleichzeitige Anwendung eines weiteren Ovulationstestes (Smearuntersuchung, Basaltemperatur) läßt sich eine fehlerhafte Ausbildung des cervikalen Schleimpfropfes erkennen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß schon geringe Abweichungen von der normalen Zusammensetzung des Sekretes ein Passieren der Spermien verhindern und deshalb behandlungsbedürftig sind. Außerhalb der 3-5 Tage betragenden präovulatorischen Phase ist der Cervixschleim für die Spermien sowieso eine undurchdringbare Barriere. Die Feststellung der präovulatorischen Phase des Cervixschleimes ist daher für die Durchführung der Penetrationsteste von großer Bedeutung (SIMS-HUHNER, KURZROCK-MILLER), da negative Ergebnisse dieser Untersuchungen nur während dieser Phase zu verwerten sind.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555206_0079

METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES OVULATIONSTERMINS.

1) MESSUNG DER BASALTEMPERATUR.

Schon im 19. Jahrhundert berichtete eine Anzahl von Autoren über Temperaturschwankungen bei Frauen (104); vor allem über ein Absinken der Temperatur zur Zeit der Menstruation und einen geringen Anstieg davor. Man-gelhaftige Untersuchungsmethoden (Messung zu verschiedenen Tageszeiten, zu wenig und zu weit auseinanderliegende Messungen) und wenig genaue Kenntnisse über das zyklische Geschehen ließen einen Zusammenhang mit den ovariellen Vorgängen nicht vermuten.

VAN DE VELDE (+25) vermutete 1905 als erster einen Zusammenhang des bi-phasischen Temperaturverlaufs mit den Prozessen im Ovar.

In der Folgezeit konnte eine große Anzahl Nachuntersucher die zyklischen Schwankungen bestätigen, aber bis zum Jahre 1940 war über Amplitude und Pha-senlänge der Temperaturschwankungen und ihren zeitlichen Zusammenhang mit dem ovariellen Zyklus nichts Genaues bekannt (25). Erst die Arbeiten von U. und R. VOLLMANN (102,103,104) beseitigten jeden Zweifel, daß es sich bei den rythmischen Schwankungen der Basaltemperatur um ein physiologisches, gesetzmäßig ablaufendes Geschehen handelt.

Die neueren Arbeiten enthalten die Bestätigung der Regelmäßigkeit des Tem-peraturzyklus und eine gute Übereinstimmung mit anderen zur Ovulationsbe-stimmung herangezogenen Methoden.

U. VOLLMANN (104), die zum ersten Mal an einer ausreichend großen Zahl gesunder Frauen untersuchte, fand, daß die mittlere Temperatur eines Zyk-lus (arithmetisches Mittel aller beobachteten Werte eines Zyklus) eine für die einzelnen Frauen typische Größe zeigt und zwischen den einzelnen Zyklen meist um weniger als $0,1^{\circ}$ Celsius schwankt. Sie liegt in der Mehrzahl der Fälle zwischen $36,8-37,1^{\circ}$ C bei rektaler Messung. Vom jeweiligen Zyklusmit-tel schwankt die Temperatur um $\pm 0,2 - 0,5^{\circ}$ C im Post- bzw. Prämenstruum, wo-bei die Differenz zwischen Minimal- und Maximaltemperatur am häufigsten $0,4 - 0,6^{\circ}$ C beträgt.

Während bei infertilen Mädchen, postklimakterischen Frauen und Männern keine zyklischen Schwankungen erkennbar sind, zeigt der normale Temperatur-ablauf bei der geschlechtsreifen Frau nach DÖRING (25) folgende biphasi-sche Kurve:

Im Postmenstruum hält die Morgentemp. ein mehr oder weniger gleichmäßiges niedriges Niveau um $36,6 - 36,8^{\circ}$ ein (Durchschnittswert bei rektaler Messung) und steigt dann im Intermenstruum meist ziemlich steil an, sogenannter Tem-peratursprung. Diese erhöhte Temp. um $37,0 - 37,2^{\circ}$ bleibt dann während des Prämenstruum mit geringen Schwankungen bestehen und sinkt im allgemeinen

kurz vor oder mit Eintritt der Menses mehr oder weniger rasch zum postmenstruellen Minimum ab. Die regelmäßige Wiederkehr dieses biphasischen Kurvenverlaufs gilt heute als zuverlässiges Zeichen einer normalen Ovarialfunktion. Nach dem heutigen Stand der Forschung besteht kein Zweifel, daß die Ovarialhormone, vor allem das C. lut. Hormon, die direkte Ursache der zyklischen Temperaturschwankungen sind.

Verschiedene Meinungen bestehen allerdings, an welchem Tag der Follicelsprung anzunehmen ist. Während U. VOLLMANN (104) den Schnittpunkt der Temperaturkurve mit der mittleren Zyklustemp. als Ovulationstermin annahm (nur als Arbeitshypothese, um die Länge der Zyklusphasen exakt bestimmen zu können), vermuten andere Autoren wie PALMER, TOMKINS, TIETZE (+25) den Follicelsprung an dem Tag, an dem die Temperaturkurve ein ausgesprochenes Minimum zeigt. Dieses Minimum ist aber nur in 30 -40% der Kurven zu finden. BARTON und WIESNER (+25) halten den Tag des Temperatursprungs selbst für den Ovulationstermin.

Diese Frage läßt sich am besten beantworten, wenn die Ergebnisse, die von verschiedenen Untersuchern beim Vergleich der Temperaturmessung mit anderen Methoden zur Ovulationsbestimmung gefunden wurden, zusammengefaßt werden. DÖRING (25) kam dabei zu dem Ergebnis, daß der Temperatursprung der Ovulation um durchschnittlich 2 Tage nachhinkt, und daß außerdem mit einer Schwankungsbreite von ± 1 -2 Tagen gerechnet werden muß. Diese auftretende Variationsbreite, bei biologischen Ereignissen die Regel, ist jedoch kein Grund, den Temperatursprung als Zeichen der Ovulation abzulehnen. Dies beweisen auch die Untersuchungen der verschiedenen Autoren, die bei Zyklen unter Temperaturkontrolle fast sämtliche Konzeptionen in den 5 vor dem Temperatursprung gelegenen Tagen fanden, und außerdem das bekannte Material von 20 000 Zyklen, wobei in der Zeit der prämenstruell erhöhten Temperatur keine Konzeptionen beobachtet wurden (25).

Bei der Untersuchung der Zyklusphasenlängen kommt man bei Berücksichtigung der Arbeiten von U. und R. VOLLMANN (siehe Seite 26) zu dem Ergebnis, daß die prämenstruelle Phase der erhöhten Temperatur relativ konstant ist, während die postmenstruelle Phase in enger Korrelation mit der Zykluslänge steht. Eine Konstanz der C. lut. Phase, die der prämenstruellen Temperaturerhöhung weitgehend entspricht, von genau 14 Tagen, wie KNAUS annimmt, ist jedoch nicht zu beobachten. DÖRING (25) errechnete aus einem Material von 526 ausgewählten Zyklen fertiler Frauen, bei einer Durchschnittsdauer der prämenstruellen Phase von 12,9 Tagen, eine mittlere Abweichung von $\pm 2,15$ Tagen. Während die Konstanz der prämenstruellen Phase auch bei erheblicher Verlängerung des Zyklus erhalten bleibt (10 -16 Tage), können bei Verkürzung entweder die Follikelphase, oder die C. lut. Phase, oder auch beide verkürzt werden.

Methodik der Basaltemperaturmessung (25):

Die Frau mißt jeden Morgen sofort nach dem Aufwachen (nach mindestens 6 - stündigem Schlaf) 5 Minuten lang ihre Körpertemperatur. Die Messung mit dem am besten schon am Vorabend heruntergeschlagenen Thermometer erfolgt am zuverlässigsten rektal. Auch orale und eventuell vaginale Messung sind möglich, die axillare dagegen ist unzureichend. Der gemessene Wert wird dann von der Frau sofort in einen Vordruck eingetragen. Dieser gestattet eine graphische Darstellung der Temperaturkurve. Bei den heute verwendeten Formblättern wird eine überhöhte Darstellung angewandt, bei der sich die auf der Ordinate eingezeichnete Einheit von $0,1^{\circ}\text{C}$ zu der auf der Abszisse von 1 Tag wie 2:1 verhält. Die jeden Tag eingetragenen Temperaturwerte ergeben miteinander verbunden die Temperaturkurve. Die Tage der Menstruation werden ebenfalls eintragen, wobei der 1. Tag des Zyklus dem 1. Tag der Menstruation entspricht.

Für die Temperaturmessung können gewöhnliche Fieberthermometer verwendet werden, da die Temperatur an ihnen mit einer Genauigkeit von $0,1^{\circ}$ gut abgelesen werden kann. Die Verwendung eines neuen Thermometers muß unbedingt auf dem Kurvenblatt eingetragen werden, da selbst die geeichten Thermometer untereinander Abweichungen zeigen können. Weiterhin ist es wichtig, eventuelle Ursachen für kurzfristige Temperaturerhöhungen auf dem Vordruck zu vermerken (Schnupfen, Kopfschmerzen, Durchfall, schlechter Schlaf usw.). Bei längeren fieberhaften Erkrankungen ist die Temperaturkurve allerdings nicht mehr verwertbar.

Ihre weite Verbreitung in den letzten Jahren, sie ist heute die am häufigsten angewandte Methode zur Bestimmung des Ovulationstermins, verdankt die Basaltemperaturmessung

- a) ihrer einfachen und von den Frauen selbst durchzuführenden Methodik, die außer einer gewissen Sorgfalt bei der Temperaturmessung und bei der Eintragung der Werte keine größeren Belastungen mit sich bringt
- b) den durch sie erreichten Ergebnissen in der Sterilitätsbehandlung.

Da sich aber der Ovulationstermin mit der Temperaturmessung nur retrospektiv ermitteln läßt, ist es zur Bestimmung des Konzeptionsoptimums erforderlich, die Basaltemperatur über mehrere Zyklen zu messen und auszurechnen, wann der Temperatursprung am häufigsten erfolgt. Die vor dem errechneten Termin gelegenen 5 Tage (2 Tage Abstand des Temperatursprungs vor der Ovulation, Lebensfähigkeit der Spermien bis zu 2 Tagen, 1 - 2 Tage Schwankungsbreite) sind dann als Konzeptionsoptimum zu bezeichnen.

Weiterhin lassen sich durch die Basaltemperaturmessung die auf Seite 2 beschriebenen Ovulationsstörungen einfach und sicher erkennen (Anovulatorische Zyklen, Verkürzung der C. lut. Phase, treppenförmiger Anstieg der Basaltemperaturkurve).

2) MAKROSKOPISCHE UND MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN
AN OVARIEN UND CORPORA LUTEA.

FRÄNKEL (+53), der erstmals die wahre Funktion und zentrale Stellung der ovariellen Vorgänge erkannte, fixierte nach intraoperativer Inspektion von Ovarien unter Berücksichtigung der letzten Menstruation den Follikelsprung auf den 18. -19. Tag des Zyklus.

R. MEYER und RUGE (+53) gaben, nach gleichzeitiger histologischer Untersuchung an exstirpierten Ovarien und den dazugehörigen Endometrien, den Zeitpunkt des Follikelsprungs für den Zeitraum von Beginn der Menstruation bis zum 8. Tag nachher an. In späteren Untersuchungen dehnten sie dieses Intervall auf die ersten 14 Tage des Zyklus aus.

R. SCHRÖDER (92) legte nach eingehenden histologischen Untersuchungen an Endometrien und Ovarien den Ovulationstermin für den "regelmäßig 28 täglichen Zyklus" auf den 14. -16. Tag nach Beginn der Menstruation fest.

OGINO (73) wies als erster auf die Notwendigkeit hin, den Tag der Ovulation im Hinblick auf den Beginn der kommenden Menstruation festzulegen; dabei ging er davon aus, daß der Follikelsprung in engem kausalen Zusammenhang mit der folgenden Menstruation steht. Dadurch gelang es ihm, die Divergenz der Ergebnisse der obengenannten Autoren zum größten Teil zu erklären. OGINO's Material umfaßt 118 laparotomierte Fälle, von denen 81 regelmäßig menstruiert waren. Während der Operation inspizierte er beide Ovarien auf reife, gesprungene Follikel und Corpora lutea. In 89 Fällen führte er zusätzlich Endometriumsuntersuchungen durch. Die Ergebnisse der 81 regelmäßig menstruierten Frauen (mit einer Zykluslänge von 23 -45 Tagen) zeigten, daß die Ovulation frühestens am 16. und spätestens am 12. Tag vor der erwarteten Menstruation stattfindet. Daraus folgte OGINO, daß der Ovulationstermin bei allen Menstruationszyklen in denjenigen 5 täglichen Zeitabschnitt fällt, welcher zwischen dem 12. und 16. Tag vor der nächsten Menstruation liegt.

Es ist das große Verdienst von OGINO, daß er mit Nachdruck darauf hinwies, daß die Corpus luteum Phase ziemlich konstant und von der Länge des Menstruationszyklus nur wenig beeinflusst ist, ein Ergebnis, das ganz wesentlich zur Klärung der Lokalisation der fertilen Phase im Zyklus der Frau beigetragen hat (siehe auch Seite 14: Methode zur Berechnung der fertilen Tage im Zyklus nach OGINO).

GREULICH (+25) und BUXTON und ENGLE (+25) konnten durch ihre Untersuchungen den absolut fixierten Zusammenhang zwischen Ovulation und Temperatursprung zeigen.

GREULICH laparotomierte 14 normal menstruierte Frauen und untersuchte dabei den Funktionszustand der Ovarien bzw. das Alter der Corpora lutea. Bei 5 vor dem Temperatursprung operierten Frauen zeigten sich keine Anzeichen eines Follikelsprungs. In den 9 nach dem Temperatursprung operierten Fällen

konnte er 8 mal frische Corpora lutea in den Ovarien nachweisen. In einem Fall fehlten die Zeichen der stattgefundenen Ovulation.

BUXTON und ENGLE laparotomierten 18 Frauen am Tage des Temperatursprungs und bestimmten histologisch das Alter der Corpora lutea. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß zwischen der Ovulation und dem Temperatursprung eine Zeit von 0 - 3 Tagen vergehen kann, wobei jedoch nur in 2 von den 18 Fällen das Alter der Corpora lutea mit 3 Tagen bestimmt wurde.

3) ENDOMETRIUMSDIAGNOSTIK.

Grundlegende Bedeutung für die exakte Feststellung des Ovulationstermins hat die mikroskopische Untersuchung der abradierten Uterusschleimhaut erlangt. Mit ihrer Hilfe war es R. SCHRÖDER (92) zum ersten Male möglich, den Ovulationstermin genau festzustellen. Seine Erkenntnisse waren in der Folgezeit ungeheuer bedeutsam für die Zyklusdiagnostik.

Die Endometriumsbiopsie war nämlich in den folgenden Jahren die einzige praktisch anwendbare Methode, jede Phase des zyklischen Geschehens mit Sicherheit zu erkennen. Der Vergleich mit den durch sie gewonnenen Ergebnissen ermöglichte weiterhin eine Kontrolle über die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der zur Bestimmung des Ovulationstermins neu entwickelten Methoden. Es zeigte sich nämlich, daß kein anderes dem endokrinen System unterstelltes Organ geweblich so zuverlässig und störungsfest auf die hormonellen Impulse des Ovars reagiert wie das Endometrium.

Das Untersuchungsmaterial kann durch Voll- oder Strichkurettage gewonnen werden. Allerdings ist die Vollabrasio zur Ovulationsbestimmung in der Sterilitätsbehandlung nicht geeignet, da sie infolge der Entfernung des gesamten Endometriums nur einmal während eines Zyklus ausgeführt werden kann und für die Patientin eine ziemliche Belastung darstellt.

Die heute angewandte Strichkurettage ist ambulant leicht durchzuführen und bringt für die Zyklusdiagnostik völlig ausreichende Ergebnisse. Sie beeinflusst weiterhin nicht den Ablauf des Zyklus, kann dadurch öfters wiederholt werden und erlaubt so einen Einblick in die einzelnen aufeinanderfolgenden Phasen. Die verwendete Kurette (gefensterte Sonde nach REIFFERSCHIED, Saugkurette nach NOWAK) besitzt einen Durchmesser von 4 - 5 mm und läßt sich fast immer ohne Dilatation des Cervikalkanals in den Uterus einführen, wo man aus der Hinter- oder Vorderwand einen Schleimhautstreifen gewinnt. Der Eingriff, in der Regel ohne Narkose ausgeführt, macht nur geringe Beschwerden, die, wenn sie überhaupt auftreten, nach 1 - 2 Stunden verschwinden.

Die gewonnene Schleimhaut darf nicht mit Leitungswasser abgespült werden und soll möglichst zart mit einer anatomischen Pinzette gefaßt werden, da sonst Kunstprodukte entstehen können. Entscheidend für die histologische Untersuchung ist die Fixierung des Präparates. Sie erfolgt am besten mit der STIEVE'schen Lösung (76 ccm gesättigte Sublimatlösung, 20 ccm 40% Formol, 4 ccm Eisessig) oder der BOUIN'schen Lösung (150 ccm 80% Alkohol, 60 ccm 40% Formol, 15 ccm Eisessig, 1 g Pikrinsäure).

Nach dem Schneiden des Präparates erfolgt die Färbung, wobei man normalerweise mit der Hämalau - Eosinfärbung auskommt. Färbungen für eine verfeinerte Zyklusdiagnostik, beruhend auf histochemischen Untersuchungen, werden auf Seite 10 beschrieben.

Die Veränderungen des Endometriums, streng mit den Vorgängen im Ovar korreliert, lassen während eines Zyklus 2 Phasen erkennen, die Proliferations- und die Sekretionsphase. Das Ende der durch die Östrogenproduktion des heranwachsenden Follikels aufgebauten Proliferationsschleimhaut und zugleich der Beginn der durch Progesteronwirkung des entstandenen Corpus luteum sich aufbauenden Sekretionsschleimhaut sind im histologischen Bild zu erkennen. Dabei sind die ersten Zeichen der durch die Ovulation bewirkten Umwandlung des Endometriums bereits 24 Stunden nachher feststellbar. Für die Diagnostik werden beurteilt: Die Dicke des Endometriums, die Größe und Form der Drüsen, die Höhe des Drüsenepithels, die Lage der Kerne in den Epithelzellen, das Vorhandensein und die Häufigkeit mitotischer Teilung, das Erscheinen und die Lokalisation von Vakuolen in der Epithelzelle, die Menge der Drüsensekretion, das Stromaödem, die Ausbildung der Spiralarterien. Da die Veränderungen der Lamina functionalis im Verlauf des Zyklus allgemein bekannt sind, sollen nur die Zeichen, die die kurz vorher stattgefundene Ovulation und eine sichere Progesteronwirkung andeuten, herausgegriffen werden.

Die ersten Zeichen beginnender Sekretion sieht man am 15. -16. Tage des 28 tägigen Zyklus in einem auffallenden Emporrücken der Kerne der Epithelzellen zur Lichtung hin und in dem Auftreten von Sekretvakuolen, die als Aufhellungen des Plasmaleibes an der Zellbasis erscheinen. Das Plasma verliert schnell seinen basophilen Charakter, wird blaß und später azidophil. Der während der Proliferation nur schwach entwickelte GOLGI-Apparat ist deutlich vergrößert (67).

Eine sehr empfindliche Reaktion auf die Einwirkung von Progesteron zeigen die Spiralarterien der Uterusschleimhaut (69, 63). Im Endometrium fand MARKEE (61a, 61b) zwei verschiedene Arterientypen, die Basalarterien und die Spiralarterie. Von den Aa. radiatae, die von den Aa. arcuatae entspringen, nehmen beide ihren Ausgang. Die Basalarterien stellen sich als kurze, sich dichotomisch teilende Gefäße dar, versorgen die Lamina basalis und die innersten Schichten der Muskulatur und unterliegen keinerlei hormonellen

Einflüssen. Die Spiralarterie stellt die Fortsetzung der A. radiata dar. Sie ist lang, in der Proliferationsphase leicht gewunden und durchzieht den größten Teil der Schleimhaut. Auf die Progesteronproduktion des jungen Corpus luteum reagiert sie sofort durch starke Schlängelung und Knäuelbildung. Bei der Betrachtung des histologischen Schnittes erkennt man dies in einer zunehmend ausgeprägten Bildung von sogenannten arteriellen Feldern, einer Anhäufung von zahlreichen Gefäßquerschnitten, die alle von derselben Spiralarterie kommen.

Die Bildung von Glykogen im Epithel der Uterusdrüsen und in den Stromazellen ist eine Fähigkeit, die der Corpusschleimhaut nur unter Einwirkung eines 2-phasigen Zyklus im Ovar zukommt; eine autonome Fähigkeit der Glykogenbildung besteht für das Endometrium nicht (5). Bei der Untersuchung von Glykogen im Endometrium an Operationsmaterial und gleichzeitiger Untersuchung der Ovarien fand AUGUSTIN (4), daß frühestens beim Vorhandensein eines sprungreifen Follikels Glykogen nachweisbar ist; es muß also zu diesem Zeitpunkt schon Progesteron im Follikel gebildet werden, ein Ergebnis, das auch DE WIT (32) mit seinem Legeröhrentest erheben konnte. Unmittelbar nach erfolgtem Follikelsprung findet sich Glykogen intraepithelial und wenig später auch im Drüsenlumen. Bis zu diesem Zeitpunkt sind ohne Glykogenfärbung sichere Zeichen einer beginnenden Sekretion am Epithel noch nicht zu finden.

Der Nachweis des Glykogens erfolgt am besten mit der PAS-Reaktion (Periodic-Azid-Schiff-Reaktion), dem histochemischen Polysaccharidnachweis nach MC MANUS und HOTCHKISS (+6). Er ist technisch in jedem histologischen Labor durchführbar und äußerst zuverlässig.

Methodik: Das durch Abrasio gewonnene Material wird lebenswarm in einer 10% igen alkoholischen Formollösung fixiert, in Paraffin eingebettet und geschnitten. Nachdem in Vorversuchen die Anwesenheit freier Aldehyde ausgeschlossen wurde, kann die PAS-Reaktion angestellt werden. Sie beruht auf der Einwirkung von Perjodsäure auf Polyalkohole. Es erfolgt eine Aufspaltung der C-C Bindung an der benachbarten Hydroxylgruppe, wobei Aldehyde entstehen. Diese lassen sich mit Leukofuchsin (SCHIFF'sches Reagenz) darstellen. Für die Funktionsdiagnostik am Endometrium genügt es, zwischen Glykogen und der großen Gruppe der diastaseresistenten PAS-positiven Substanzen (saure und neutrale Mucopolysaccharide) zu unterscheiden. Das Glykogen erkennt man daran, daß es durch 1% ige Diastaselösung abgebaut und entfernt wird.

Ergebnis: Schon in der zweiten Hälfte der Proliferationsphase kann man in einem Teil der Fälle kleine Mengen vorwiegend verdaubarer PAS-positiver Substanzen nachweisen. Sie treten in körniger Form und ungleichmäßiger Verteilung auf und stellen sich je nach Dichte in zartem Rosa bis zu kräftigem Rot dar. Verursacht wird ihr Auftreten durch die am Ende der Follikelphase bereits vorhandene Progesteronwirkung. Mit steigender Progesteronwir-

kung läßt sich in den Epithelien vorwiegend tropfiges PAS-positives, nicht diastaseresistentes Material darstellen. Diese leuchtend roten Glykogentropfen treten zumeist am unteren Kernpol auf und lassen sich über die ganze Funktionalis hinweg darstellen. Sie wandern schon früh nach oben, sitzen apikal der Epithelzelle auf und werden dann ins Drüsenlumen abgestoßen. An der Basis der Zellen werden PAS-positive Substanzen weiter nachgebildet. Der überwiegende Teil der ins Lumen abgegebenen polysaccharidhaltigen Substanzen ist, solange die Tropfenform beibehalten wird, durch Diastase verdaubar, stellt also im wesentlichen Glykogen dar. Mit Fortschreiten der sekretorischen Phase treten in den Lumina in zunehmendem Maße diastaseresistente Stoffe auf und zwar in demselben Umfang, wie die verdaubaren Substanzen abnehmen.

Die ebenfalls zur Glykogendarstellung verwendete BEST'sche Karminfärbung ist nicht für Glykogen spezifisch, denn bei dem physikalischen Vorgang, der ihr zugrunde liegt, ist vor allem die Ladung des zu färbenden Substrates von großer Bedeutung (6).

SABIN (86) gibt einen auf dem Glykogennachweis beruhenden Test an, der es in 2 Stunden ermöglicht, die Proliferations- oder Sekretionsphase zu erkennen.

Abradiertes Gewebe + 2 ccm 30% KOH werden 20 min im Dampfbad erhitzt; dann wird 1 ccm gewaschene 30% KOH, sowie 3 ccm gekühlter Alkohol hinzugegeben. Nach Abkühlung von einer Stunde wird zentrifugiert. Der Niederschlag wird in 2 ccm Aqua dest. aufgelöst und mit 2 ccm 0,2% igem Anthrone-Reagenz gemischt. Nach kräftigem Schütteln erhalten wir in der Sekretionsphase eine tief blaue Färbung (am Anfang der Phase nur blaßblau), während in der Proliferationsphase keine Färbung auftritt.

Als histochemische Methoden zur Erkennung der Ovulation lassen sich auch die Untersuchungen des Endometriums auf Ribonucleinsäure und auf alkalische Phosphatase verwenden.

Die Ribonucleinsäure reichert sich im Verlauf der Proliferationsphase im Cytoplasma der Drüsenepithelien an, wobei der Höhepunkt kurz vor der Ovulation erreicht wird (15). In der beginnenden Sekretionsphase liegen die RNS nur noch in einem schmalen Saum nahe dem Drüsenlumen. In der späten Sekretion sind die Drüsenzellen fast RNS-frei. Das Oberflächenepithel muß allerdings funktionell vom Drüsenepithel unterschieden werden; es zeigt während beider Phasen denselben RNS-Gehalt.

Die alkalische Phosphatase (8, 70) erreicht ebenfalls um den Ovulationstermin das Maximum ihrer Aktivität. Gegen Ende der Proliferationsphase ist sie gleichmäßig in allen Drüsen nachweisbar. Sie findet sich in den Kernen, vor allem in den Nukleolen, im Plasma an der lumenwärts gerichteten Zellseite und in den Drüsenlichtungen. Die ersten Zeichen verminderter Aktivität

finden wir kurz nach der Ovulation. Es kommt dann sehr schnell zum Abfall der Phosphatasewirkung.

Die Bedeutung der Endometriumsbiopsie für die Erkennung des Ovulationszeitpunktes, die in den vergangenen Jahren ungeheuer groß war, ist durch die Anwendung neuer Methoden, wie Basaltemperaturmessung, Cervix- und Smearuntersuchung und andere, stark beschnitten worden. Auf Strichkurettagen zur Kontrolle der Ovarialfunktionen kann dadurch heute weitgehend verzichtet werden (30). Da Kurettagen zur Erkennung der Ovulation, wobei sie diese nur retrospektiv erfassen, während eines Zyklus mehrmals ausgeführt werden müssen, stellen sie sowohl für die Patienten als auch zeitlich für den Arzt eine ziemliche Belastung dar.

4) UNTERSUCHUNG DER UTERUSMOTILITÄT NACH KNAUS.

1928 gelang es KNAUS (52) zum ersten Mal, die spontanen Bewegungen des menschlichen Uterus in situ graphisch zu registrieren. Er füllte den Uterus mit Jodipin auf und verband das Uteruscavum über eine Schlauchleitung mit einem Quecksilbermanometer. Die Bewegungen wurden zwar gut aufgezeichnet, es bestand aber die Gefahr eines Austretens des Öls in die Bauchhöhle. Er entwickelte daher eine neue, für die Frau schmerzlose und ungefährliche Versuchsanordnung.

Methodik: Er benützt ein kleines kondomdünnes Gummibläschen, das einem 70 mm langen, 4 mm dicken Gummischlauch aufsitzt. Dieses Gummirohr, das eine Wandstärke von 0,3 mm besitzt, wird auf einen 3 mm starken, 200 mm langen Metallkatheder gezogen und auf diese Weise versteift und sicher dirigierbar gemacht. Durch den Katheder wird ein Metalldocht gesteckt, der ihn um 25 mm überragt. Das dadurch gestreckt gehaltene Bläschen kann nun wie eine Sonde in die Uterushöhle eingeführt werden, bis die Spitze des Metalldochts am Fundus anstößt. Daraufhin wird dieser zurückgezogen. Die Einführung des Katheders erfolgt unter streng aseptischen Kautelen und gelingt bei Frauen, die bereits einmal geboren haben, meist leicht und ohne vorherige Dehnung des Cervikalkanals. Bei notwendiger Dehnung soll nicht über HEGAR 4 oder 5 hinausgegangen werden, damit das Bläschen während des Versuchs nicht herauschlüpft. Das Bläschen wird nun mit sterilem Wasser aufgefüllt, wozu normalerweise 3 -4 ccm erforderlich sind. Dann wird der Katheder über einen 1 m langen Druckschlauch mit einem Kymographion und einem Quecksilbermanometer verbunden. Der Druck in dem gefüllten Bläschen soll ungefähr 10 mm Hg betragen.

Wird nun eine VOEGTLIN-Einheit Pituitrin (0,1 ccm) iv. injiziert, so zeigt sich 40 -50 sec später eine ganz charakteristische Tonussteigerung der Ute-

rusmuskulatur. Dieses Verhalten findet man in den ersten 15 Tagen des 28 tägigen Zyklus. Mit dem 16. Tag tritt eine auffallende Veränderung ein. Das Uteruscavum nimmt jetzt etwa 8 - 10 ccm Flüssigkeit auf, ohne merkbaren Widerstand zu leisten. Die spontane Kontraktionsfähigkeit ist nahezu völlig eingestellt. Die Reaktion auf Pituitrin ist verschwunden oder nur ganz schwach positiv. Dieser Verlust der Pituitrinempfindlichkeit dauert bis zur nächsten Menstruation. 24 Stunden vorher ist die Reaktion der Muskulatur wieder vollkommen vorhanden. Der Grund für dieses Verhalten ist nach der Ansicht von KNAUS in der Progesteronausscheidung des jungen Corpus luteum zu suchen.

Während SCHULTZE und andere (+52) die Versuchsergebnisse von KNAUS nicht bestätigen konnten, fand PALMER (+52) mit der uterotubaren Pneumomanometrie eine gute Übereinstimmung.

In jüngster Zeit konnten HOFF und BAYER (44) feststellen, daß eine Reaktion am Uterus auch während der C. lut. Phase von Pituitrin ausgelöst wird, wenn die Versuchsperson narkotisiert ist. Nach ihrer Auffassung ist deshalb die scheinbare Ruhigstellung und Refraktärstellung des Uterus nicht dem Gelbkörperhormon, sondern tonus-reflektorischen Einflüssen übergeordneter zentralnervöser Herkunft zuzuschreiben.

Die Bestimmung der Pituitrinempfindlichkeit des Uterus ist wegen der ziemlich großen Unannehmlichkeiten für die Patienten und wegen der umständlichen und sehr empfindlichen Versuchsanordnung allerdings heute von keinerlei praktischen Bedeutung mehr.

5) RECHNERISCHE BESTIMMUNG DES OVULATIONSTERMINS NACH KNAUS UND OGINO.

Das Fundament der KNAUS'schen Lehre (52) und zugleich die Grundlage für seine Methode zur Errechnung des Konzeptionsoptimums und der sterilen Tage ist sein folgender Lehrsatz:

"Die Ovulation erfolgt bei Frauen mit physiologischen Genitalfunktionen spontan am 15. Tage vor dem Eintritt der nächsten Menstruation"
Das heißt, daß die C. lut. Phase von der Länge des mensuellen Zyklus unabhängig und immer gleich lang ist, nämlich 14 Tage. Nur unter pathologischen Bedingungen kann diese konstante Phase eine Verlängerung (C. lut. persistens bei Blasenmo, Chorionepitheliom, Hypophysentumor) oder Abkürzung (die bei örtlicher Schädigung des Ovars temporär und bei einer endokrinen Störung des ovario-hypophysären Zusammenspiels auch habituell auftritt) erfahren.

Für den individuellen Zyklus ist damit jener mehr oder weniger lange Zeitraum als Ovulationstermin anzusehen, der mit dem Ovulationstag des innerhalb eines Jahres beobachteten kürzesten Zyklus beginnt und mit dem Ovulationstag des längsten endet.

Wenn man die Keimfähigkeit der beiden Gameten betrachtet (Lebensfähigkeit der Spermien bis zu 3 Tagen, der Eizelle bis zu 1 Tag. Heutige Auffassung über die Lebensdauer der Gameten siehe Seite 3), so erhält man einen Konzeptionstermin, der den Ovulationstermin nur um 2 Tage nach vorn und 1 Tag nach hinten überragt. Dazu kommt noch 1 Tag nach vorne für kleine Schwankungen, sodaß man einen 5 tägigen Zeitraum erhält, der sich in praxi folgendermaßen errechnen läßt:

Erster Tag des Konzeptionstermins: Kürzester Zyklus eines Jahres -15 -2 (z.B. 26 tägiger Zyklus: 9. Tag post menstruationem).

Letzter Tag des Konzeptionstermins: Längster Zyklus eines Jahres -15 +2 (z.B. 31 tägiger Zyklus: 18. Tag post menstruationem).

Entgleisungen des Zyklus können auftreten:

- a) nach Geburten und Fehlgeburten
- b) bei fieberhaften, schwächenden Krankheiten, schweren psychischen und physischen Traumen
- c) bei einschneidenden Änderungen der Lebensführung, z.B. große Reisen usw..

Da die Berechnung des Ovulationstermins Störungen im Ablauf des ovariellen Geschehens des Zyklus nicht erkennen läßt, ist die KNAUS'sche Rechenmethode nur dann mit Erfolg anzuwenden, wenn der Unterschied zwischen dem kürzesten und längsten Zyklus eines Jahres möglichst klein ist, die Ovulation zum physiologisch richtigen Zeitpunkt (am 15. Tage ante menstruationem) erfolgt und keine der obengenannten Ursachen eine Entgleisung wahrscheinlich macht. In einem erheblichen Teil der Fälle weiblicher Sterilität sind aber diese Bedingungen nicht erfüllt.

OGINO (73, 74) gab eine Methode zur Berechnung des Ovulationstermins an, die sich von der KNAUS'schen nur durch die Annahme eines 5 tägigen Ovulationszeitraumes unterscheidet. Da er ebenfalls die von der Zykluslänge unabhängige Konstanz der C. lut. Phase betont, spricht man meist von der KNAUS-OGINO'schen Lehre. OGINO kam zu seinen Ergebnissen auf Grund einer großen Zahl von Laparotomien und gleichzeitiger Inspektion der Ovarien auf Corpora lutea im Vergleich mit der Zyklusanamnese (siehe Seite 7). Als Ovulationstermin fand er die Zeit vom 16. -12. Tage ante menstruationem und als Konzeptionsoptimum den Zeitraum zwischen dem 19. und 12. Tage a.m., bei der Annahme einer Lebensdauer der Spermien von 3 Tagen.

Die Berechnung des Konzeptionsoptimums wird nach OGINO folgendermaßen durchgeführt:

Beginn des Konzeptionstermins: 10 + (Minimalzyklus - 28 Tage)

Ende des Konzeptionstermins: 17 + (Maximalzyklus - 28 Tage)

Die maximale und minimale Zykluslänge wird an 12 vorhergehenden Zyklen bestimmt. Beträgt die Differenz zwischen den beiden Zykluslängen mehr als 10 Tage, so ist die Rechenmethode nach OGINO nicht mehr anwendbar.

Nach den heutigen Erkenntnissen der Zyklusforschung dürfte weiterhin die nach OGINO berechnete Zeitspanne des Konzeptionstermins um ein erhebliches zu lang sein. Sie ist aber dafür mit einer geringeren Versagerquote belastet als die Berechnung nach KNAUS.

6) UNTERSUCHUNG DER CERVIXFAKTOREN.

An der Cervix und an dem sie abschließenden KRISTELLER'schen Schleim - pfropf können während eines mensuellen Zyklus charakteristische Veränderungen festgestellt werden, die, abhängig vom Auftreten von Follikel- bzw. Corpus luteum Hormon im Blut, für den Follikelsprung signifikant sind. Vor allem in jüngster Zeit werden diese Veränderungen in zunehmendem Maße zur Ermittlung des Ovulationstermins herangezogen.

Nach WOLNER und SJÖVALL (+52) erfährt die Cervikalschleimhaut in jedem Zyklus rhythmisch wiederkehrende Umwandlungen. Unter dem Einfluß der Östrogene kommt es zur Proliferation, die um die Zeit der Ovulation ihren Höhepunkt erreicht. Diese Befunde werden durch histochemische Untersuchungen der Cervixdrüsen bestätigt (66). Verschiedene andere Autoren können Epithelveränderungen nicht bestätigen (2, 91).

Besonders auffällig ist die Größenveränderung des Muttermundes. Bei Nulliparen stellt er sich normalerweise als kleine Öffnung dar. Zur Zeit der Ovulation wird er zu einem geradezu klaffenden Loch. Bei Multiparen erfolgt die Größenveränderung meist nur in Form einer Höhenzunahme des Spaltes. Nach dem stattgehabten Follikelsprung schließt er sich wieder (82).

Der postmenstruell 1 mm im Durchmesser betragende Cervikalkanal erweitert sich dabei vom 8. -14. Tag auf 4 mm (112).

Die von POCHET 1847 zuerst erkannte Beziehung zwischen Ovulation und Bildung des cervikalen Schleimpfropfes wurde von den Franzosen SEGNY, VIMEUX, DEVRAIGNE, SIMMONET (+52) in diesem Jahrhundert wiederentdeckt und als brauchbares Mittel zur Bestimmung des Ovulationstermins bei der Behandlung steriler Frauen verwendet. MORICARD, PALMER, MARCILLE (+52) konnten nämlich nachweisen, daß die zur Zeit der Ovulation stark vermehrte Schleimproduktion durch den zu dieser Zeit stark erhöhten Follikelhormonspiegel und deren Abnahme durch das Auftreten des C. lut. Hormons verursacht wird.

Am 7. -8. Zyklustag beträgt die entnehmbare Schleimmenge 50 -100 mg/Tag.

Diese Menge verändert sich bis kurz vor der Ovulation kaum. Dann allerdings steigt die Schleimquantität vom 13. -18. Tag (je nach Zykluslänge) ziemlich rasch auf 150 -300 mg/Tag (95).

VIERGIVER und POMMERENCKE (+94) finden eine Vermehrung der Schleimmenge bis zum zehnfachen. Ihre Werte: durchschnittlich 60 mg/Tag, im Intervall bis zu 600 mg/Tag.

REYNOLDS (83) beobachtete Werte von 26 mg und 200 -700 mg/Tag.

Allerdings wird eine exakte Bestimmung der Cervixschleimmenge infolge von Schwierigkeiten der Entnahmetechnik, Abfließen des Sekretes in die Vagina, Abhängigkeit der Menge von der anatomischen Beschaffenheit des Cervikalkanal und von zentralen Einflüssen (sexuelle Erregung) außerordentlich erschwert (79). Dagegen ist bei der Spekulumuntersuchung die vermehrte Sekretion an dem kaskadenartigen Herausquellen des Schleimpfropfes leicht und eindeutig zu erkennen.

Postmenstruell ist das Cervixsekret getrübt und undurchsichtig. Es enthält eine Anzahl abgeschilfter Epithelzellen und Leukozyten. In der Nähe des Ovulationstermins wird es klar, glasig und zellarm (39). Sobald die ersten Anzeichen einer erneuten Trübung auftreten, ist dies signifikant für den kurz zuvor erfolgten Follikelsprung und die damit verbundene Rückbildung der Cervixfaktoren (82).

Der pH-Wert des Cervixschleimes zeigt während des Zyklus folgende charakteristische Kurve: Postmenstrueller Anstieg von neutralen oder schwach sauren Werten in den alkalischen Bereich mit einem Gipfel, der bei pH 7,5 liegt. Zur Zeit des Follikelsprungs kommt es zu einem kurzzeitigen jähen Abfall in saure Werte -pH 6,8. Danach steigt der pH-Wert wieder an (41, 101).

SOS (95) findet Werte von pH 8,3 bzw. 7,7, also ein immer alkalisches Sekret.

ZUCK und DUNCAN (+25) beobachteten den intermenstruellen Gipfel des pH-Wertes, den sie als Zeichen der Ovulation betrachten, am Tage des Minimums der Basaltemperatur.

Bei der chemischen Untersuchung des Cervixsekretes findet man um die Zeit der Ovulation ein Minimum an einfachen Zuckern (10), Polysacchariden, Cholesterol und Phosphorlipoiden (39), Aminosäuren (76), reduzierenden Stoffen, Mucin (95), Rhodan (42). Der osmotische Druck ist ebenfalls erniedrigt und isotonisch einer Normal-NaCl-Lösung.

Der Wassergehalt ist im Intermenstruum stark erhöht, beträgt 98% und ist zum großen Teil für die Konzentrationsänderungen der angeführten Substanzen verantwortlich. Nach BERGMAN (+25) dauert diese Erhöhung 3 -4 Tage, wobei der folgende Abfall des Wassergehaltes mit dem Anstieg der Basaltemperatur gut übereinstimmt.

Die Trockensubstanz des Cervikalschleims sinkt in der Zyklusmitte, also zur Zeit der maximalen Schleimproduktion, rasch auf Werte unter 7% ab, um dann wieder anzusteigen (39). Von Bedeutung ist dabei die Feststellung von BERGMAN, daß bei einem höheren Trockengewicht als 5,5% ein Eindringen von Spermatozoen in den Cervikalschleim unmöglich ist.

Zur Messung der Viskosität des Schleims wird mittels eines Trachealkatheters Cervixsekret aspiriert und in ein kalibriertes Kapillarröhrchen gegeben (65). Dieses wird an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen, und ein bestimmter Unterdruck erzeugt. Bis zur Ovulation hin findet man ein langsames Ansteigen der Viskosität. Kurze Zeit vorher muß der Unterdruck um das 2 - 8 fache erhöht werden, damit sich die Schleimsäule im Röhrchen gleich schnell bewegt. Mit Erreichen des Ovulationstermins sinkt die Viskosität plötzlich stark ab. Nach 24 - 36 Stunden steigt sie wieder an.

VIERGIVER und POMMERENCKE (+65), die die Zunahme und Abnahme der Viskosität messen, kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Viskosität zum Zeitpunkt der stärksten Sekretion plötzlich abnimmt. Diese jähe Abnahme setzen sie zeitlich und kausal gleich dem Sprung des Follikels. Der Abfall folgt in 0 - 4 Tagen Abstand dem Anstieg der Basaltemperatur, mit deren Anstieg die Viskosität wieder zunimmt.

Die Untersuchung des Cervixschleims auf seine Dehnungsfähigkeit, meist als Spinnbarkeitstest bezeichnet, wurde zum erstenmal von CLIFT (+39) als Methode zur einfachen Bestimmung des Ovulationstermins angegeben.

Methodik: Der Cervixschleim wird mit einer Kornzange abgenommen, und durch Spreizen der Branchen wird die Länge des so entstehenden Fadens festgestellt. 0 - 3 Tage vor der Ovulation kann ein besonders langer Faden (über 10 cm) gezogen werden. In der übrigen Zeit reißt er sehr rasch ab (bis 5 cm), oder es kommt gar nicht zur Fadenbildung (39).

Die Spinnbarkeit läßt sich auch dadurch prüfen, daß man einen großen Tropfen Cervixsekret auf einen Objektträger bringt und mit einem zweiten Objektträger bedeckt. Beim Auseinanderziehen der Objektträger läßt sich in der präovulatorischen Phase zur Zeit der Ovulation der Schleimtropfen zu einem 6 - 8 cm langen Faden ausziehen (7).

Nach SPECK und HALTER (96) zeigt der Spinnbarkeitstest den Zeitpunkt der Ovulation genauer an als die Basaltemperatur. Die Höhe des Fertilitätsindex soll dabei von der Länge des Fadens abhängen.

PAPANICOLAOU (+79) hat 1945 im ausgestrichenen, getrockneten Cervixschleim eine bestimmte Kristallisationsform mit baumartigen Verzweigungen festgestellt und die Vermutung ausgesprochen, daß die Entstehungsursache der Kristalle in östrogener Aktivität zu suchen wäre. RYDBERG (+79) bezeichnete diese charakteristischen Kristallformen als Farnblattkristalle.

GRÜNBERGER und HOLKUP (39) finden, daß sich die Farnbildung meist über

einen längeren Zeitraum von etwa 10 Tagen erstreckt. Während die ersten meßbaren Schleimmengen des Zyklus beim Trocknen nur lackartige Sprünge zeigen, treten kurze Zeit später entlang dieser Sprünge kleinste Kristallhäufchen auf. Die nächsten Proben zeigen keine Sprünge mehr; an der Peripherie des eingetrockneten Tropfens sieht man isolierte und in Häufchen gruppierte Kristalle, welche sich gegen das Zentrum zu astförmigen Gebilden gruppieren. Aus diesen Ästen entstehen farnkrautähnliche Bildungen. In den ersten Tagen überwiegen die zarten Farne, welche dann gegen die Ovulationszeit immer größer und plumper werden, sodaß schließlich das ganze Gesichtsfeld fast nur aus Farnen besteht. Die maximale Farnbildung besteht durchschnittlich 5 Tage. GRÜNBERGER und HOLKUP beobachteten außerdem an 1 oder 2 dieser 5 Tage in der Mitte des Gesichtsfeldes das Auftreten einer neuen Kristallbildung, die sie als Kristallisationskern bezeichnen. Dieser ist aus dachziegelartig übereinandergelagerten Kristallplatten aufgebaut, die in ihrer Gesamtheit eine Kreuzform darstellen. Die Ursache der beschriebenen Kristallisationsformen vermuten sie in dem ansteigenden Follikelhormonspiegel und den dadurch verursachten Konzentrationsänderungen der verschiedenen Bestandteile des Cervixschleims. Nach der Ovulation treten, vermutlich durch die Progesteronproduktion bedingt, keine ausgeprägten Farnkrautkristalle mehr auf. Es finden sich nur noch reichlich Sprünge mit vereinzelt Kristallhäufchen. Der Zeitpunkt des Anstiegs der Basaltemperatur liegt in den meisten Fällen 1-3 Tage nach dem Höhepunkt der Kristallisation.

Andere Autoren beobachteten während des ganzen Zyklus typische Farnmuster, wobei zur Zeit der Ovulation gröbere Farnmuster zu sehen waren, diese aber auch vor und nach der Menstruation festgestellt werden konnten. In einem Teil der Fälle sahen sie in der Ovulationsphase keine oder nur ganz feine Kristalle (79, 38). Ebenso konnte KÜHNELT (56) eine Signifikanz der Kristallisationskerne nicht bestätigen, da er sie nur in 43% der Fälle mit stark positivem Farnkrautphänomen zur Zeit der Ovulation beobachtete.

Der diagnostische Wert einer einmaligen Untersuchung des Cervixsekretes auf Farnblattkristalle zur Ovulationsbestimmung ist nach den obigen Ausführungen gering. Es ist notwendig, über einen größeren Zeitraum Tag für Tag diese Probe anzustellen. Sieht man ein über Tage anhaltendes deutliches Zunehmen der Farnstrukturen und am darauffolgenden Tage einen eindeutigen Abfall, so dürfte dies mit großer Wahrscheinlichkeit die stattgefundene Ovulation anzeigen. Das gleiche gilt auch für die meisten der schon vorher beschriebenen Untersuchungen des Cervixschleimes. Nicht so sehr der gemessene absolute Wert deutet auf den Follikelsprung, sondern die nach tagtäglicher Untersuchung plötzlich festgestellte Änderung der bisherigen Werte.

Die von RAUSCHER (81, 82) angegebene Methode mittels Spekulumuntersuchung der Cervix die präovulatorische Phase mit Sicherheit zu erkennen, ver-

einigt die Beobachtung von 3 Cervixfaktoren: Muttermundsgröße, Quantität und Durchsichtigkeitsgrad des Sekretes.

Bei der Untersuchung ist es wichtig, beim Einführen des vorderen und hinteren Spekulum besonders vorsichtig zu sein. Bei unkontrolliertem Eingehen kann, wenn die Spitzen der Blätter bis in die Fornices gelangen, ein zu starker Druck bewirken, daß Sekret aus dem Muttermund austritt, bevor man diesen gesehen hat. Dadurch wird der Muttermund aber kleiner. Eine andere Täuschungsmöglichkeit liegt darin, daß an der Portiooberfläche haftengebliebene Partien des Vaginalsekretes in Form eines zarten grauen Schleiers auch die Gegend des Muttermundes überziehen. Dieser Schleier soll mit Hilfe eines aufgemachten Tupfers vom seitlichen Portiorand her behutsam weggewischt werden.

Für die zyklischen Veränderungen der untersuchten 3 Funktionen sieht das Untersuchungsschema nach RAUSCHER je 4 Stufen vor.

Schleimquantität:

4 Kaskade: Sekret erscheint außerhalb des Muttermundes und reicht bis gegen oder in den Fornix hinab.

3 Reichlich: Sekret erscheint außerhalb des Muttermundes.

2 Mäßig: Ein Tropfen ist in oder hinter dem Niveau des Muttermundes sichtbar.

1 Gering oder fehlend.

Durchsichtigkeitsgrad:

4 Klar

3 Opak oder schlierig

2 Getrübt

1 Undurchsichtig

Muttermundsgröße:

4 Klaffend

3 Offen

2 Im Öffnen

1 Geschlossen

Die Beurteilung der Muttermundsgröße stützt sich nicht auf ein absolutes, sondern auf individuell variierende Maße. Trotzdem bereitet die Einstufung im Zuge der täglichen Kontrollen keine Schwierigkeiten, sobald man nur einmal das für die präovulatorische Phase adäquate Verhalten der Cervix bei einigen Frauen (Multi- und Nullipara) gesehen hat.

Schon einige Tage vor oder annähernd gleichzeitig mit dem Einsetzen der präovulatorischen Phase im Vaginalsmear lassen sich an der Cervix Zeichen erhöhter Aktivität erkennen. Sobald die Zeichen der Funktionssteigerung klar zutage treten, ist ihr Höhepunkt und damit der Follikelsprung nicht mehr ferne (ungefähr 3 Tage). Der Funktionsgipfel an der Cervix wird durch jenen Zustand gekennzeichnet, bei dem wir bei größter Muttermundsweite, maximale Sekretion und höchste Durchsichtigkeit finden (z.B. 4-4-3). Der letzte Tag der präovulatorischen Phase wird allerdings erst evident durch den Vergleich mit dem Bild des folgenden Tages, das anzeigt, daß die Phase der erhöhten östrogenen Stimulation an der Cervix beendet ist.

Bei adäquatem Verhalten ist das Hauptaugenmerk für die Diagnostik des Ab-

falls der Cervixfunktionen auf den Durchsichtigkeitsgrad zu richten. Wenn ein Sekret, das bisher klar war, am darauffolgenden Tag opak, schlierig oder getrübt gefunden wird, sehen wir diesen Rückgang allein als beweisend für den Abfall der Cervixfunktion an. Für alle anderen Situationen ist der Abfall zu diagnostizieren, sobald zumindest eine der beiden übrigen Teilfunktionen für geringer einzustufen ist als am Vortag. Die Ovulation erfolgt normalerweise innerhalb 24 Stunden vor dem Zeitpunkt, an dem wir die ersten Zeichen einer Regression feststellen können, wie RAUSCHER durch Untersuchung ganz frisch gesprungener Follikel zeigen konnte.

Zur Zeit ist eine Methode in Erprobung, mit der der Ovulationstermin mit einer bisher nicht erreichten Genauigkeit bestimmt werden könnte. Nach BICKENBACH und DÖRING (7) besteht dieser sogenannte Tampon-Synchronoustest nach DOYLE darin, daß die Patientin täglich einen Tampon, der mit Glucoseoxydase getränkt ist, bis zur Portio einführt. Das Ferment spaltet die Glucose des Cervixschleimes in Gluconsäure und Wasserstoffsuperoxyd. Durch das gleichfalls im Tampon enthaltene Ortholidin wird die Anwesenheit von Wasser-superoxyd durch Grünfärbung angezeigt. 2 Tage vor der Ovulation soll die erste schwache Grünfärbung zu beobachten sein. In der Zeit der Ovulation wird der Tampon dunkelgrün. Für das Zustandekommen der Farbreaktion soll ein 5 Minuten dauernder Kontakt des Tampons mit dem Cervixschleim genügen.

7) SIMULTANTEST NACH RAUSCHER.

Die im Simultantest kombinierte Untersuchung von Cervix und Vaginalsmear (siehe Seite 22) hält RAUSCHER (81, 82) für die am besten geeignete Methode, die präovulatorische Phase und den Ovulationstermin zu erfassen. Beide Methoden ergänzen sich ausgezeichnet. Während sich der Beginn der präovulatorischen Phase nur im Smear klar erkennen läßt, treten die Zeichen, die die Beendigung dieser Phase und die damit stattgefundene Ovulation anzeigen, an der Cervix besser in Erscheinung.

Bei der Untersuchung mehrerer aufeinanderfolgender Zyklen beobachtet man, daß die Zeichen der präovulatorisch erhöhten Follikelhormonwirkung vor allem im Smear, aber auch an der Cervix individuell nicht nur qualitativ, sondern auch bezüglich ihrer Dauer eine überraschende Konstanz aufweisen. In Hunderten von Zyklen fand RAUSCHER, daß die präovulatorische Phase fast nie länger als 4 Tage und sehr oft nur 3 Tage gesehen wird.

Durch die Simultanuntersuchung kann das Konzeptionsoptimum also auch bei großen Schwankungen der individuellen Zykluslänge gut erfaßt werden. Die festgestellte Konstanz der präovulatorischen Phase erlaubt das Konzeptions-optimum mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit durch 2 Ko-

habitationen zu erreichen, wenn die eine von ihnen an jenem Tag erfolgt, an dem Smear und Cervix gleichzeitig den Höhepunkt zeigen und die andere circa 24 Stunden vorher. Bei einer angenommenen Dauer der präovulatorischen Phase von 3 Tagen, die in einem großen Teil der Fälle zutrifft, soll die erste Kohabitation am Abend des 2. Tages der präovulatorischen Phase und die zweite 24 Stunden danach stattfinden. Die Zahl der für die Ausnützung des Konzeptionsoptimums benötigten Kohabitationen kann dadurch auf das unumgängliche Mindestmaß reduziert werden, was vor allem im Hinblick auf die Spermaqualität und -quantität von Bedeutung ist.

Da die Simultanuntersuchung nicht der Voraussetzung einer exakten Regelanamnese bedarf, kann sie auch in Fällen angewandt werden, in denen keine Daten aus einem längeren Zeitraum vorliegen.

Den Anstieg der Basaltemperatur beobachtet RAUSCHER 0 -6 Tage nach dem mit seinem Simultantest gefundenen Ovulationstermin. Er hält deshalb den Simultantest für die Bestimmung der genauen Länge der 2. Zyklusphase für verlässlicher als die Basaltemperatur.

Weiterhin gestattet die Simultanuntersuchung die Feststellung cervikaler Sterilitätsursachen. Das Auftreten einer ausgeprägten Stimulation im Smear ohne entsprechende Cervixveränderung spricht dafür, daß die Ursache nicht in mangelhafter hormonaler Produktion, sondern vor allem in einer fehlerhaften Reaktionsbereitschaft der Cervix zu suchen ist.

Negativen Ergebnissen der Penetrationsteste (KURZROCK-MILLER, SIMS-HUHNERT-Test) ist nur dann eine diagnostische Bedeutung zuzuerkennen, wenn die Untersuchungen zeitgerecht durchgeführt wurden und dabei wiederholt ein negatives Resultat ergeben haben. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß der Cervikalschleim nur während kurzer Zeit vor der Ovulation, und zwar dann, wenn an Smear und Cervix der präovulatorische Höhepunkt erreicht wird, eine Rezeptivität für Spermatozoen besitzt und ihre Lebensfähigkeit für geringe Zeit ermöglicht. Diese Phase dauert nach KÜHNELT (56) nicht viel mehr als 24 -36 Stunden und wird durch die vorher beschriebenen kurzfristigen Veränderungen des Cervikalschleims verursacht. Außerhalb dieser Zeit bildet das Sekret eine für die Spermien unüberwindbare Barriere.

Diese Erscheinung benützt HUSSLEIN (46) als Ovulationstest. 1 Tropfen abgesaugtes Cervikalsekret wird auf einen Objektträger gebracht und mit einem Deckglas zugedeckt und dessen Ränder mit Vaseline bestrichen, wobei enge Lücken freigelassen werden. 1 Tropfen biologisch aktiver Samen mit sicherer Penetrationskraft wird vor eine Lücke gebracht und tritt mit dem Schleim in Berührung. Der Test ist positiv, wenn Spermien in den Schleim eindringen und für Stunden ihre normale Beweglichkeit behalten. Er beobachtete dies nur zur Zeit der Ovulation. Vom ersten positiven Ergebnis an gerechnet, war der Test 24 Stunden positiv, um dann negativ auszufallen.

8) UNTERSUCHUNG DES VAGINALSMEAR.

1933 berichtete PAPANICOLAOU (+79), daß durch die Untersuchung des Vaginalsmear ein genauer Termin der Ovulation festzulegen sei.

Der Grundgedanke ist der, daß sich von der Scheidenschleimhaut laufend Epithelien der oberflächlichen Schichten abschilfern. Je nach den in der Wand sich abspielenden physiologischen Prozessen (Änderungen des Hormoneinflusses) ist die Zusammenstellung und das Aussehen der im Sekret des Hohlorgans suspendierten Zellen verschieden. Nach STOLL und JAEGER (97) spricht das Vaginalepithel sogar schneller und auf niedrigere hormonale Reize an als das Endometrium.

Während die stimulierende Wirkung der Östrogene auf die Vaginalschleimhaut, die ihr Maximum kurz vor der Ovulation erreicht, allgemein anerkannt wird, ist es umstritten, ob das zytologische Bild der der Ovulation folgenden Regression durch das Absinken des Follikelhormonspiegels allein oder durch diesen Abfall und die Progesteronbildung gemeinsam bewirkt wird (97).

Methodik der Smearuntersuchung nach RAUSCHER (81, 82):

Zur Ermittlung des Ovulationstermins beginnt man mit der Abstrichserie, ausser es liegen glaubhafte Angaben über abnorm kurze oder lange Zyklen vor, am besten am 8. Tage post menstruationem. 48 Stunden vorher wird eine Terramycintablette (50 mg) in die Scheide eingelegt. Dies ist eine äußerst wichtige Maßnahme, denn seit der generellen Verwendung von Terramycin sind Zyklen, deren Vaginalabstrich die präovulatorische Phase nicht klar erkennen läßt, zur Ausnahme geworden. Es werden nun solange tagtäglich Abstriche gemacht, bis die stattgefundene Ovulation im Zellbild nachzuweisen ist.

Der Abstrich wird unter Leitung des Auges mit einer Öse oder einem Holzstäbchen aus dem seitlichen Scheidengewölbe entnommen, wobei es besonders wichtig ist, Schleimbeimengungen vor allem am Ende der präovulatorischen Phase (Fluor intermenstrualis) zu vermeiden, da durch sie die Ausstrichdiagnose erschwert wird. Das mit der Öse gewonnene Material wird kreisförmig auf dem Objektträger ausgestrichen und gefärbt.

Färbung nach PUNDEL (+50): Fixierung in Glycerin-Alkohollösung (1:4)

Mehrmaliges Eintauchen in 70% Alkohol
Abspülen mit Aqua dest.
Färbung mit Hämatoxinilin HARRIS 5 min
Vorsichtiges Spülen mit fließendem Leitungswasser
Abspülen mit Aqua dest.
Färben mit SHORR-Lösung BAYER 3 min
Mehrmaliges Eintauchen in 70% Alkohol
Mehrmaliges Eintauchen in 96% Alkohol
Mehrmaliges Eintauchen in 100% Alkohol
Spülen mit Xylol und Einbetten in Caedax

Die Kerne erscheinen bei dieser Färbung dunkelviolett, die äußeren azidophilen äußeren Superficialzellen rot, die basophilen tieferen Zellen blau.

Eine einfache in kürzester Zeit durchzuführende Färbung gibt LANGREDER an (58): Der mit der Öse gewonnene Ausstrich wird auf dem Objektträger in 1900 Sublimatlösung ausgestrichen und getrocknet. Nach Eintauchen in Methylenblaulösung für 15 sec., Wässern und Trocknen ist der Ausstrich ohne Deckglas unbegrenzt haltbar. Die Methylenblaufärbung tingiert nach Zellsuspension außerordentlich fein und wird den komplizierten zytologischen Färbungen gleichwertig. Azidophile und basophile Zellen werden dabei durch Hell- bzw. Dunkelfärbung unterschieden. Der Vorteil der Methode besteht weiter darin, daß praktisch neben der Patientin der Befund festgestellt werden kann und daß, bei längerer Sterilitätsbehandlung von Wichtigkeit, die Patientinnen nach kurzer Zeit lernen, die Ausstriche daheim selbst anzufertigen.

Das Phasenkontrastmikroskop erlaubt eine Betrachtung der ungefärbten Präparate, wobei es ebenso wie die Färbemethoden die typischen Zellarten und deren zyklische Veränderungen gut erkennen läßt (85). Die Präparate lassen sich jedoch nicht aufheben. Dadurch fällt der große Vorteil des Vergleiches mit Präparaten vorhergehender Tage oder Zyklen weg, was zur exakten Erkennung der zyklischen Veränderungen und der Ovulation oft von größter Wichtigkeit ist.

Eine sehr ausführliche Beschreibung der prä- und postovulatorischen Veränderungen am Vaginalsmear gibt RAUSCHER (82). Auf sie soll hier zurückgegriffen werden.

Der Beginn der präovulatorischen Phase kann sich im Smear bereits Tage vorher ankündigen (3 -1 Tage vorher findet man ein der präov. Phase ähnliches Bild, im klinischen Sprachgebrauch als vorpräov. Phase bezeichnet) oder sie beginnt abrupt in kürzester Zeit. Der Beginn ist zu diagnostizieren, wenn bei täglicher Untersuchung erstmals ein Bild beobachtet wird, das folgende Kriterien aufweist:

- a) Ausgeprägte Tendenz zu isolierter Lagerung der Zellen, die bezüglich der im Abstrich enthaltenen Oberflächenzellen unverkennbar sein muß.
- b) Merklicher Gehalt an offenbar frisch abgeschilferten Oberflächenzellen mit
- c) kleinem bis punktförmigem Kern.
- d) Auffallende Sauberkeit des Untergrundes.

Auf Grund der Smearuntersuchung allein darf die Diagnose präov. Phase nur gestellt werden, wenn jedes der genannten Kriterien nachzuweisen ist. Der Grad bis zu dem ihre Ausbildung erfolgt, kann allerdings individuell für jedes von ihnen innerhalb ziemlich weiter Grenzen variieren.

Der für den Beginn der präov. Phase als charakteristisch beschriebene Ausstrichtyp bleibt bis zu ihrem letzten Tage erhalten. Es kommt lediglich zu Veränderungen von Einzelheiten, die zeigen, daß die östrogene Stimulation

anhält. Dieses Anhalten wirkt sich an der Größe der Azidophilen, dem Grad ihrer Spannung, ihrer Transparenz, der Weichheit der Konturen, sowie am Vorkommen perinuklearer Höfe aus, wobei das wichtigste Merkmal die Zunahme der Zellgröße ist.

Die Feststellung, daß die präov. Phase beendet ist, wird durch das Erkennen von Zeichen ermöglicht, die als Ausdruck des Abfalls der östrogenen Stimulation zu deuten sind. Das Bild, das man individuell zu sehen bekommt, wird weitgehend durch das zeitliche Intervall bestimmt, das zwischen dem Abfall der östrogenen Aktivität im Ovar und der nächstfolgenden Untersuchung liegt, und kann innerhalb eines weiten Bereichs variieren. Wichtig für die Diagnostik der beginnenden Regression ist, die Gesamtheit der Kriterien im Abstrich zu berücksichtigen und das Bild des vorhergehenden Tages zum Vergleich heranzuziehen. Der Abfall der östrogenen Stimulation und damit die stattgefundene Ovulation wird auf Grund folgender Kriterien diagnostiziert:

- a) Ein gegenüber dem Vortag deutlich erhöhter Gehalt an Azidophilen mit regressiven Erscheinungen. Durch die Abnahme des Zellturgors kommt es zu Spannungsverlust und Schrumpfung der Azidophilen. Dies zeigt sich darin, daß ihre vorher weichen Konturen markanter hervortreten, daß die Transparenz abnimmt und daß die leuchtende Färbung einer stumpfen Tönung weicht. Die Ränder der Zellen wirken oft wie angenagt. In der Folge bekommen die Zellen Falten, rollen sich auf, beginnen sich zu verfilzen und verklumpen, wodurch die sogenannten echten "clusters" entstehen.
- b) Kleine, annähernd runde Häufchen büschelförmig angeordneter, aneinanderklebender Oberflächenzellen, deren Grenzen nicht oder nicht mehr deutlich zu erkennen sind.
- c) Wiederauftreten eines merklichen Leukozytengehaltes, der aber nur in Verbindung mit den unter a) und b) beschriebenen Kriterien gewertet werden darf.
- d) Abnahme des Gesamtazidophilengehaltes.
- e) Zunahme von basophilen Zellen, die den Azidophilen bezüglich Größe und Form bis zur Gleichheit ähneln, aber einen bläschenförmigen Kern haben.
- f) Auftreten von "clusters".

Chronologisch verhält sich das Auftreten der Abfallszeichen oft entsprechend der hier angegebenen Reihenfolge. Während der Beginn der präov. Phase auf 1 Tag fixiert werden kann, trifft dies für ihre Beendigung nur in einem Teil der Fälle zu; beim anderen Teil kann der Abfall nur innerhalb eines Zeitraums von 2 Tagen mit Sicherheit erkannt werden.

LANGREDER (58) empfiehlt zur Zyklusuntersuchung die Bestimmung der Zell- und Kernmaße der im Smear enthaltenen abgeschilferten Zellen mit dem Okularmikrometer und als exakteste, allerdings zeitraubende Methode die Volumenbestimmung der Zellen und Kerne mit Hilfe der Planimetrie.

Die während des Follikelsprungs festzustellende leichte Verschiebung des sauren Scheiden-pH nach der alkalischen Seite hin, wird als relativ zuverlässiger Test für die Ovulation bezeichnet (101). Der praktische Wert dieses Testes dürfte allerdings infolge der großen Störanfälligkeit (Koitus, Fluor, Kolpitis) ziemlich gering sein.

Die Beobachtung, daß das Epithel von Urethra und Blase (Trigonum vesicae), durch die hormonalen Einflüsse bedingt, ähnliche Veränderungen durchmacht wie das Vaginalepithel, werten verschiedene Autoren als Ovulationstest aus (59, 89). Es wird entweder ein Urethralausstrich angefertigt oder das Harnsediment untersucht. Die Kurve der Azidophilen ist dabei die gleiche wie im Vaginalabstrich, nur etwas niedriger. Die übrigen Veränderungen treten jedoch nicht so deutlich hervor.

9) AUSWERTUNG VON MITTELSCHMERZ UND FLUOR INTERMENSTRUALIS.

Im Laufe der Zeit wurde der Mittelschmerz (= Intermenstrueller Schmerz = IMS) nacheinander als ein Symptom der verschiedensten Erkrankungen bezeichnet, die in irgend eine topographische Beziehung zur Lokalisation des Schmerzes gebracht werden konnten. Es ist aber nicht gelungen, ein Krankheitsbild aufzustellen, dessen wesentliche Symptome vom IMS gebildet würden (102). Die heutige Ansicht geht dahin, daß der IMS durch akute Funktionsänderungen ausgelöst wird, die durch das Reifen oder Bersten des Follikels mittelbar oder unmittelbar an den inneren Genitalorganen ausgelöst werden. Ungeklärt ist nur noch die Frage, ob die Schmerzen im Ovar oder in den Eileitern entstehen (52). Für eine Entstehung in den Tuben spricht deren stark gesteigerte Peristaltik zur Zeit der Ovulation, die in neuerer Zeit mit dem Samentransport in Verbindung gebracht wird. Weiterhin sind die Schmerzen meist in Hautgebieten lokalisiert, die von den gleichen Segmenten innerviert werden, in die auch die afferenten Fasern der Tuben eintreten (Th. 11, 12, L1). Es könnte also zur Projektion auf dem Wege eines viscerosensiblen Reflexes kommen.

Die Symptome bestehen in schmerzhaften Empfindungen, die meist im Unterbauch, in der Inguinalgegend, manchmal auch in der Regio epigastrica (40) auftreten und in einem unregelmäßigen Turnus von Zyklus zu Zyklus zwischen rechts und links alternieren. Manchmal treten sie auch doppelseitig auf. Der Charakter des Schmerzes ist verschieden, bald dumpf, bohrend, stechend, mitunter krampfartig, selten auch ausstrahlend. Er tritt meist in einer mehr oder weniger großen Anzahl von Schüben wechselnder Intensität auf. Der einzelne Anfall dauert oft nur einige Sekunden, die Gesamtdauer beträgt we-

nige Stunden bis zu einem Tag. Bei manchen Frauen tritt nur ein andauerndes dumpfes Gefühl der Dehnung im Unterleib auf. Die Hautstellen, in die der Schmerz projiziert wird, sind auch in den anfallsfreien Intervallen hyperästhetisch (102). Wir finden also eine große Skala verschiedenartiger Schmerzsymptome, die von den einzelnen Frauen wiederum in verschiedener Weise empfunden und angegeben werden, die aber immer der Ausdruck eines gleichartigen Geschehens, nämlich der Ovulation sind.

In 34 Zyklen von 5 Frauen konnte U. VOLLMANN (104) das Auftreten des IMS jedesmal am Ende der tiefen postmenstruellen Temperaturphase feststellen.

In einer interessanten statistischen Arbeit zeigt R. VOLLMANN (103) die enge Korrelation zwischen Ovulation, Mittelschmerz, Fluor intermenstrualis und Anstieg der Basaltemperatur.

Er untersuchte die fertilen und sterilen Kohabitationen von fertilen Frauen und fand, daß Konzeptionen nur in dem 6 tägigen Intervall von 3 Tagen vor bis 2 Tagen nach dem IMS eintraten. Die scheinbare Fertilität betrug 22,6% (Scheinbare Fertilität = fertile Kohabitationen : Gesamtkohabitationen während eines bestimmten Zeitraums). Sämtliche anderen Kohabitationen während des Zyklus blieben steril. Den mittleren Abstand zwischen IMS und dem darauffolgenden Temperaturanstieg fand er bei 1179 Zyklen von 177 Frauen mit $2,25 \pm 0,17$ Tagen.

Bei einer Anzahl Frauen tritt im Intermenstruum ein kurzdauernder, heller, schleimiger vaginaler Fluor auf (Fluor intermenstrualis = Fluor im.), der wohl hauptsächlich durch die Verflüssigung des Cervikalpfropfes entsteht.

R. VOLLMANN (103) sah ihn bei 23 von 74 untersuchten Frauen, also in etwa der gleichen Zahl wie den IMS (bei 25 von 74 Frauen). Konzeptionen nach einmaligem Koitus beobachtete er nur in dem 6 tägigen Intervall vom 2. Tag vor bis zum 3. Tag nach dem Fluor im., wobei die scheinbare Fertilität 33,3% betrug. Sämtliche außerhalb dieses Intervalls fallenden Kohabitationen blieben steril. Der mittlere Abstand zwischen Fluor im. und dem Anstieg der Basaltemperatur belief sich bei 615 Zyklen von 105 Frauen auf $4,27 \pm 0,3$ Tage.

Wenn man diese Differenz mit der oben angeführten zwischen IMS und Temperaturanstieg vergleicht, so kommt man zu dem Ergebnis, daß der Fluor im. 2,02 Tage vor dem IMS liegt. Dies war ziemlich genau der gleiche Wert, den R. VOLLMANN bei der Untersuchung des Abstandes Fluor im. - IMS bei einer anderen Gruppe von 75 Frauen mit 437 untersuchten Zyklen fand, nämlich $1,95 \pm 0,3$ Tage. Diese gute Übereinstimmung der 3 Testsymptome IMS, Fluor im. und Basaltemperatur zeigt, daß sie mit dem gleichen Prozeß zeitlich korreliert sind, daß außerdem die zeitlichen Abstände der 3 Symptome in jedem Zyklus untereinander gleich groß sind und daß alle 3 gut geeignet sind, den

Ovulationstermin zu erfassen. Die angeführten Abstände dieser 3 Symptome untereinander kommen in der nachfolgenden, leicht geänderten graphischen Darstellung nach R. VOLLMANN (103) gut zur Geltung.

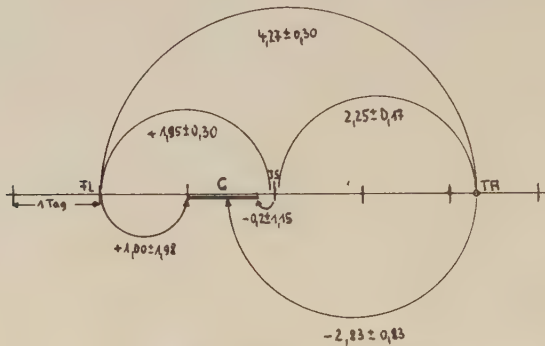


Abb. 2: Mittlere Distanz zwischen Fluor intermenstrualis, Intermenstrualschmerz, intermenstruellem Temperaturanstieg und fertiler Kohabitation. Fl= Fluor intermenstrualis; IS= Intermenstrualschmerz; TA= intermenstrueller Temperaturanstieg; C= Kohabitation. Mittelwerte $\pm$ fiducial limits (Sicherheitsschwellen).

Die oben beschriebenen 3 Testsymptome sind aber nicht nur gegenseitig fixiert, sondern auch unabhängig von der Länge der zugehörigen Menstruationszyklen, sofern diese 25 Tage und mehr beträgt. Bei der Berechnung der Abstände der 3 Symptome Fluor intermenstrualis (797 Beobachtungen von 119 Frauen), Mittelschmerz (1467 Angaben von 196 Frauen) und Anstieg der Basaltemperatur (5948 Zyklen von 427 Frauen) vom ersten Tag der letzten Menstruation fand VOLLMANN (103), daß die Länge dieser 3 Intervalle bei Zyklen von 25 Tagen und mehr Dauer in fast linearer Regression mit der Länge der Menstruationszyklen steht. Die mittlere Länge der prämenstruellen Abstände (Abstand Testsymptom zur folgenden Menstruation) zeigte bei dem gleichen Untersuchungsmaterial bei Zyklen von 25 Tagen und mehr Dauer einen für jedes Testsymptom charakteristischen, von der Länge des Menstruationszyklus sehr wenig beeinflussten Wert.

Da der Abstand zwischen den 3 Testsymptomen und den fertilen Kohabitationen nach VOLLMANNs Berechnungen ebenfalls konstant ist (siehe Abbildung 2), erhält man als Konzeptions- bzw. Ovulationstermin einen Zeitpunkt, der im Zyklus genau fixiert und von dessen Länge nur wenig beeinflusst ist.

Bei einer kleinen Zahl von Frauen kommt es im Intermenstruum zum Auftreten eines blutig-schleimigen Ausflusses, der "petit rôle". R. VOLLMANN (103)

fand dieses Symptom nur bei 3 von 74 untersuchten Frauen. Diese Blutung wird aufgefaßt

- a) als Diapedesisblutung, hervorgerufen durch die zur Zeit der Ovulation heftig einsetzende Hyperämie des weiblichen Genitale (36)
- b) als Follikelabbruchblutung aus dem Endometrium, verursacht durch das plötzliche Absinken des Follikelhormonspiegels (93)
- c) als Blutung aus Portioerosionen, Polypen usw. (40) .

Interessant ist die mit Hilfe der Benzidinprobe (16) gemachte Entdeckung, daß sich bei 90% der ovulierenden Frauen im Intermenstruum Hämoglobin im Vaginalsekret nachweisen läßt. Diese okkulte Blutung entspricht nach Ansicht von BROMBERG (16) der bei einigen Frauen zu beobachtenden "petit règle".

Mit den obengenannten Erscheinungen von Schmerz und Fluor sind um die Zeit der Ovulation oft noch andere Symptome verknüpft, wie Hypertrophie, Schweregefühl, Ziehen und Druckschmerzhaftigkeit der Mammae, vegetative Dyskorrelationen, passagere Pyodermien, Fettwerden der Haare, Vulvaschwellung mit Veränderung der purpurnen Fluoreszenz, Wölbung des Uterusfundus, Vergrößerung und Druckdolenz der Ovarien, Auftreten von Varicositäten im Ligamentum latum, Erscheinungen der Ermüdbarkeit und Affektlabilität, Depressionen, intensive Geruchswahrnehmung, gesteigerte Gehaktivität, Libidomaximum, Gefühl des Öffnens der Vagina (91). Ein Teil dieser Symptome ist allerdings von einer Anzahl andersartiger Einflüsse abhängig und zumindest als Einzelsymptom nicht für den Follikelsprung signifikant.

Untersuchungen über die körperlichen Symptome im Intermenstruum liegen von dem Japaner ITO (48) vor. Die von ihm festgestellten Erscheinungen sind der Häufigkeit des Auftretens nach: Leukorrhoe, Gefühl der Dehnung im Unterleib, leichte Ermüdbarkeit, Mattigkeit, Depressionen, Schmerzen im Unterleib, Ziehen in den Brustwarzen. Einzelsymptome traten in 24% der Fälle auf, 2 -5 Symptome in 68,3%. Ihre Dauer betrug im Durchschnitt 2,8 Tage. Bemerkenswert ist dabei, daß von Studentinnen in 70% der Fälle intermenstruelle Symptome bemerkt wurden, während dies bei anderen Frauen nur in 40% zutraf. Dies deckt sich mit der Auffassung von KNAUS (52), der glaubt, daß ein Großteil der Frauen durch intensive Belehrung für die die Ovulationsvorgänge anzeigenden körperlichen Erscheinungen im Intermenstruum sensibilisiert werden könnte.

10) BESTIMMUNG DER ALVEOLÄREN KOHLENSÄURESPIGUNG.

Durch die Untersuchung der alveolären Kohlendioxidspannung, in deren zyklischen Veränderungen sich die wechselnde Lungenventilation abzeichnet,

konnte DÖRING (28) den stattgefundenen Follikelsprung bereits nach wenigen Stunden nachweisen.

Methodik: Die Luftproben werden morgens am besten im Bett entnommen. Im Anschluß an ein 5 minutiges Sprechverbot blasen die Patientinnen nach einer normal tiefen Expiration auf Kommando Luft in einen Gummibeutel. Diese Luftprobe wird sofort im HALDANE'schen Gasanalyseapparat in Doppelbestimmungen analysiert. Aus den erhaltenen Werten wird unter Berücksichtigung der Wasserdampfsättigung bei 37° C und des Barometerstandes die alveoläre Kohlensäurespannung berechnet.

In 23 Zyklen von 7 gesunden weiblichen Versuchspersonen sah DÖRING folgende Kurve der Kohlensäurespannung: Nach einem deutlich niedrigen Niveau der prämenstruellen Meßwerte (ungefähr 38 mm Hg in der kombinierten Mittelwertskurve) erfolgt bereits kurz vor Menstruationsbeginn ein Ansteigen der Kohlensäurespannung, unterbrochen durch ein um den 3. -4. Tag gelegenes Zwischenminimum. Am 8. -10. Zyklustag erreicht die Kurve ihr Maximum (40-41 mm Hg in der Mittelwertskurve), um in der Mitte des Zyklus mehr oder weniger steil abzufallen, wobei etwa in der Mitte der C. lut. Phase der Tiefpunkt erreicht wird. Die Differenz zwischen Maximum und Minimum beträgt in Einzelfällen bis zu 6 mm Hg.

Nach den Ergebnissen von HEERHABER, LOESCHKE und WESTPHAL (+28), die nach intramuskulärer Injektion von Progesteron wenige Stunden nachher das Absinken der Kohlensäurespannung gleichzeitig mit dem Auftreten von Pregnandiol im Harn feststellen konnten, und der heutigen Kenntnis der Pregnandiolabscheidung im Zyklus, läßt sich der Tag des Abfalls der Kohlensäurespannung mit dem Ovulationstag gleichsetzen.

Beim Vergleich der Mittelwertskurve der Kohlensäurespannung mit der Basaltemperatur, findet man den Temperaturanstieg durchschnittlich 2 Tage nach dem Abfall der Kohlensäurespannung(28).

11) MESSUNG DER GONADOTROPINAUSSCHIEDUNG IM HARN.

Bei dem während des Zyklus im Harn ausgeschiedenen Gonadotropinkomplex, bestehend aus den Gonadotropinen FSH (Follikelstimulierendes Hormon =Prolan A), ICSH (Interstitialzellenstimulierendes Hormon =Prolan B) und LTH (Luteotropes Hormon =Prolactin), handelt es sich um Proteine, wobei FSH und ICSH als wasserlösliche Glykoproteide, LTH als einfaches, kaum wasserlösliches Protein aufzufassen sind. Nach unserem heutigen Wissen enthalten die Gonadotropine keine für sie charakteristische Gruppen, sodaß spezifischen chemischen Bestimmungsmethoden grundsätzliche Schwierigkeiten entgegenstehen. Zwar berichtet DRESCHER (31) über eine Glykoproteidanalyse, mit der durch Adsorptions- und Fällungsreaktionen, Hochdruckfiltration, sowie kolometri-

sche Messung eine Harnbestimmung mit weitgehender Berücksichtigung der chemischen Eigenschaften der gonadotropen Hormone durchführbar ist. Da aber nicht der ganze Wirkstoffkomplex analysiert wird, ist die Methode für Gonadotropine nicht spezifisch, sie soll aber zur Erfassung endokriner Störungen zu verwenden sein.

Die zahlreichen zur spezifischen Gonadotropinbestimmung entwickelten biologischen Methoden beruhen auf der Injektion des aus dem Harn gewonnenen Gonadotropinkomplexes in Versuchstiere (Mäuse, Ratten). Die Erfolgsorgane sind die steroidproduzierenden Drüsengewebe des Testtieres, wobei der Nachweis entweder auf Grund der morphologischen Veränderungen der Zelltypen und der Gewichtszunahme der steroidproduzierenden Organe (primärer Effekt) oder durch die Größenzunahme schnellwachsender Steroiderfolgsorgane (Uterus, Samenblase, Prostata) erfolgen kann (24).

Die Extraktion der Gonadotropine erfolgt am besten nach der von LORAINÉ und BROWN (60) erstmals angegebenen Kaolin-Azeton-Methode, die hier nach DICZFALUSY und HEINRICHS (24) zitiert wird:

Der gesammelte Urin wird durch Zusatz von verdünnter HCl auf ein pH von 4,0 eingestellt. Eine Suspension von säuregewaschenem Kaolin in destilliertem Wasser wird in entsprechender Menge dem Urin zugegeben. Man berechnet für jeden Liter Urin eine Menge von 10 g Kaolin in 50 ml destilliertem Wasser. Das pH wird dann wiederum kontrolliert und falls nötig, erneut auf 4,0 eingestellt. Mit einem Rührwerk wird die Flüssigkeit 1 Stunde lang gut durchgemischt. Diese Suspension wird zentrifugiert, die überstehende Lösung wird weggeschüttet und der Kaolinrückstand in Wasser aufgenommen (25 ml je Liter Originalurin). Diese Suspension wird dann mit verdünnter NaOH auf ein pH von 11,3 eingestellt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Umrühren 20 min stehengelassen und dann zentrifugiert. Diesmal wird der Kaolinrückstand weggetan. Die überstehende Lösung wird auf ein pH von 4,0 - 6,0 eingestellt. Die in der Lösung enthaltenen Gonadotropine werden durch 5 Volumen Azeton präzipitiert. Das Präzipitat wird zentrifugiert. Der Rückstand wird zuerst mit absolutem Alkohol gewaschen, zentrifugiert, dann nochmals mit Äther gewaschen und wiederum zentrifugiert. Der Rückstand wird über Calciumchlorid in einem Exsiccator getrocknet. Das getrocknete Pulver, das während langer Zeit in diesem Zustand keinen Aktivitätsverlust erfährt, wird dann bei Bedarf in destilliertem Wasser gelöst.

Aus der Vielzahl der biologischen Bestimmungsmethoden für den Gesamtgonadotropinkomplex, die alle mehr oder weniger spezifisch und empfindlich sind, sei der von LEVIN und TYNDALE (+19) entwickelte Test herausgegriffen. Bei ihm nimmt das Uterusgewicht proportional dem Logarithmus der zugeführten Dosis zu. Verwendet werden 8 - 10 g schwere infantile weibliche Ratten eines Inzuchtstammes, denen am 1. Tag 0,4 ccm, am 2. und am 3. Tag je 0,3 ccm

des in physiologischer Kochsalzlösung gelösten Harnextraktes injiziert wird, sodaß also die dem Tier zugeführte Extraktmenge in 1 ccm Lösung enthalten war. 24 Stunden nach der letzten Injektion, also 72 Stunden nach Versuchsbeginn, werden die Tiere getötet, nach Feststellung des Körpergewichtes der Uterus herauspräpariert, in physiologische Kochsalzlösung gebracht und in frischem Zustand nach Abtrocknen zwischen Fließpapier auf einer Mikrowaage gewogen.

Die Austestung des Wirkungseffektes erfolgt mit Hilfe der 4-Punktmethode, wobei die Dosiswirkungskurve des auszutestenden Präparates sowie eines Standardpräparates durch je 2 Dosismengen bestimmt wird und dann die relative Wirkungsstärke des Testpräparates gegenüber dem Standardpräparat festgestellt wird. Jeder Punkt der 4-Punktmethode wird durch 4 -5 Tiere bestimmt, sodaß die Berechnung der relativen Wirkungsstärke auf den Ergebnissen von jeweils 20 Tieren beruht.

Die neueren Untersuchungen über die Gonadotropinausscheidung im Harn zeigen, daß bei der geschlechtsreifen Frau während des ganzen Zyklus eine gewisse Gonadotropinaktivität nachzuweisen ist, die im ersten und letzten Drittel ungefähr gleich hoch ist, im mittleren einen steilen Anstieg und Abfall zeigt (19). In manchen Zyklen wird auch vor der Menstruation ein allerdings nicht so ausgeprägter Anstieg beobachtet (33). KURZROCK (+53) fand bei täglichen Harnanalysen die Höchstmenge an Hormon stets nahe der Mitte des Zyklus und folgert, daß die Ovulation 1-2 Tage nach dem jähen Hormonanstieg stattfindet. HOHLWEG (+53) wies nach der Menstruation 0 -48, in der Zyklusmitte bis zu 60 und vor der Menstruation bis zu 50 Ratteneinheiten im 24 Stunden -Harn nach. PEDERSEN-BJERGARD und PEDERSEN-BJERGARD (+19) sahen den Gipfel der Gesamtgonadotropine beim 28 tägigen Zyklus am 13./15. Tag und beim 26 tägigen am 11./12. Tag und fanden bei der gleichzeitigen Untersuchung der Oestrogenausscheidung ein zeitliches Zusammenfallen der Gipfel. Bei der Bestimmung des ICSH allein beobachtete BUCHHOLZ (19) ebenfalls einen Gipfel in der Zyklusmitte.

Diese Ergebnisse lassen einen engen Zusammenhang zwischen Gonadotropinausscheidung und Follikelsprung erkennen. Für eine praktische Verwendung zur Ovulationsbestimmung kommt die Gonadotropinuntersuchung nicht in Betracht. Die Ergebnisse können in ziemlich weiten Grenzen schwanken, bedingt durch das Tiermaterial (Art- und Stammesunterschiede, jahreszeitliche Schwankungen im Reaktionsvermögen, Tierhaltung usw.). Außerdem können sie nur an großen Tierreihen exakt gewonnen werden, was einen ausgedehnten Arbeits- und Zeitaufwand erfordert. Anders verhält es sich mit dem von FARRIS zur Ovulationsbestimmung erarbeiteten Test, der auf der Beobachtung beruht, daß einige Tage vor der Ovulation vermehrt Gonadotropin im Harn erscheint, wobei

die gesteigerte Gonadotropinaktivität durch die nach subkutaner Harninjektion bei unreifen Rattenweibchen hervorgerufene Ovarialhyperämie erkannt wird.

12) FARRISTEST.

Methodik: Es werden 22 -25 Tage alte infantile weibliche Ratten verwendet. 2 Tiere erhalten je 2 ccm Morgenharn subcutan eingespritzt. 2 Stunden nach der Injektion werden die Tiere durch Leuchtgas getötet und die Ovarien freigelegt. Der Grad der durch Hyperämie auftretenden Rötung der Ovarien ist von der Gonadotropinaktivität im untersuchten Harn abhängig und wird mit Hilfe der Farbskala nach MUNSELL genauer bestimmt.

Bei seinen Untersuchungen fand FARRIS (21, 34), daß der Urin normal menstruierter Frauen an 4 aufeinanderfolgenden Tagen eine Hyperämie an den Rattenovarien erzeugt, wobei die Ovulation am letzten Tage mit positiver Reaktion stattfindet.

FARRIS laparoskopierte 36 Frauen kurz nach der durch seinen Test angezeigten Ovulation und untersuchte das Endometrium und die Ovarien. Er kam zu dem Ergebnis, daß in 26 Fällen der mit der histologischen Untersuchung und seinem Test gefundene Ovulationstermin übereinstimmte oder höchstens um 1 Tag differierte. In 4 Fällen ergaben sich Unterschiede von 2, 3, und 4 Tagen. In weiteren 6 Fällen fand sich ein positiver Test, obwohl nach den histologischen Untersuchungen kein Follikelsprung stattfand. In allen 6 Fällen war jedoch im Ovar ein großer, fast sprungreifer, atresierender Follikel. Zur Erkennung anovulatorischer Zyklen ist der FARRIS-Test also nicht geeignet. Insgesamt ergibt sich jedoch, daß in 2/3 der Fälle die Ovulation auf den Tag genau oder mit einer Schwankungsbreite von höchstens einem Tag bestimmt werden konnte.

Zudem konnte FARRIS an einer Anzahl einmalig fertiler Kohabitationen und Inseminationen, die vor dem mit seinem Test gefundenen Ovulationstermin vorgenommen wurden, zeigen, daß der Zeitpunkt des Follikelsprungs mit dem FARRIS-Test in einem hohen Maß mit hinreichender Genauigkeit für den klinischen Gebrauch bestimmt werden kann, wobei von großer Bedeutung ist, daß die Ovulation im Voraus erkannt wird, und somit die Erfassung des Konzeptionsoptimums durch 1 oder 2 Kohabitationen möglich ist.

Bei der Untersuchung von 50 einmalig fertilen Konzeptionen, die auf eine Kohabitation bzw. Insemination am Tage des mit seinem Test vorherbestimmten Follikelsprungs folgten, fand FARRIS (34), daß die Konzeptionen vom 8. -19. Zyklustag erfolgten, 60% davon vom 11. -13. Tag. Die postovulatorische Phase betrug durchschnittlich 14,8 Tage, mit einem Spielraum von 11,5 -20

Tagen. Die Länge der Zyklen schwankte zwischen 24 und 35 Tagen.

In einer weiteren Arbeit fand FARRIS (35) bei 157 vorgenommenen erfolgreichen künstlichen Inseminationen den Tag der Konzeption zwischen dem 10. und 20. Tag nach Beginn der letzten Menstruation. Die meisten Erfolge konzentrierten sich dabei um den 11. -14. Tag. Die Fruchtbarkeitsperiode soll sich auf etwa 8 Tage erstrecken, 2 vor und 5 nach der Mitte des menstruellen Zyklus, wobei der Ovulationstag etwa 2 Tage vor der Zyklusmitte liegen würde.

13) MESSUNG DER OESTROGENAUSSCHIEDUNG IM HARN.

Die Oestrogene werden unter physiologischen Bedingungen hauptsächlich in gebundener, wasserlöslicher Esterform im Harn ausgeschieden. Die Oestrogenmenge, bestehend aus den 3 Fraktionen Oestron, Oestradiol und Oestriol, die während des menstruellen Zyklus im Harn gefunden wird, ist sehr gering und liegt im 24-Stunden-Harn immer unter 100 μ .

Früher war eine Bestimmung der Harnöstrogene nur mit biologischen Methoden möglich, heute dagegen dominieren die chemischen Untersuchungen, die eine exakte Messung der Oestrogene erlauben und dadurch den Vergleich der gefundenen Ergebnisse untereinander möglich machen. Sowohl bei den biologischen, als auch bei den chemischen Untersuchungsmethoden erfolgt die Bestimmung in 3 Arbeitsgängen: Hydrolyse, Extraktion, Messung, wobei die beiden ersten am besten mit der von KELLER (+14) angegebenen Methode erfolgen.

Methode nach KELLER:

a) Hydrolyse: 40 ml einer 24-Stunden-Urinmenge werden mit 4 ml konz. HCl während 30 min am Rückflußkühler gekocht, 10 g NaCl zugegeben, sofort abgekühlt und filtriert.

b) Extraktion und Reinigung: Extrahieren mit viermal 50 ml Äther nach dem Vier-Scheidetrichter-System (500 ml Scheidetrichter). Extrakt waschen: dreimal mit 10 ml NaHCO_3 Lösung, einmal mit 10 ml Wasser. Die Waschlösungen passieren alle vier Scheidetrichter. Nach Vereinigung der Ätherphasen in einem 500 ml Kolben wird der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Lösen des Rückstandes in 5 ml Äther, Zufügen von 54 ml CCl_4 . Diese Lösung passiert vier Scheidetrichter (500 ml), die je 50 ml KOH enthalten. Die vereinigten KOH Extrakte werden mit H_2SO_4 unter Kühlung angesäuert. Extrahieren mit viermal 50 ml NaHCO_3 Lösung, zweimal mit 10 ml Aqua destillata. Nach Vereinigung der Ätherphasen in einem 500 ml Kolben wird der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet, der dann den Gesamtoestrogenkomplex des Harns enthält.

Während bei den biologischen Bestimmungsmethoden fast immer die Gesamt-

östrogene untersucht werden, mißt man bei nahezu allen chemischen Methoden eine Oestron-Oestradiol-Fraktion und eine Oestriolfraktion. Eine Aufteilung in 3 Fraktionen wäre zwar wünschenswert, ist aber methodisch so schwierig, daß sie auch im bestausgestatteten klinischen Laboratorium kaum durchführbar ist (13). Die Aufteilung in die 2 Fraktionen erfolgt nach KELLER im Anschluß an die Hydrolyse und Extraktion durch chromatographische Trennung, die die Auftrennung des rohen Phenolsteroidextraktes in eine Fraktion der "schwach phenolischen Steroide" Oestron und Oestradiol (OD-Fraktion) und in eine 2. Fraktion (T-Fraktion), die das "starke Phenolsteroid" Oestriol und verwandte Stoffe enthält, erlaubt.

Chromatographische Trennung: Sie erfolgt mittels einer Durchlaufchromatographietechnik, bei der standartisierte Chromatographieröhren, die mit Al_2O_3 beschickt sind und zur Vorbereitung für die Fraktionierung mit Benzol durchgewaschen werden, verwendet werden. Dann wird

a) der den Rohextrakt enthaltende Kolben mit 10 ml Benzol gespült, die Lösung auf die Säule gebracht und das Niveau bis zum oberen wattebausch abgelaassen. Der Kolben wird mit weiteren 25 ml Benzol gespült und gleich verfahren. Die aufgefangenen Benzolfractionen enthalten nur chromogene Substanzen und werden verworfen;

b) der gleiche Vorgang a) mit 10 ml, beziehungsweise 25 ml Chloroform wiederholt. Die 35 ml Chloroform werden zusammen in einem großen Kochglas aufgefangen, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Er enthält die Oestron-Oestradiol-Fraktion;

c) der gleiche Vorgang wie bei b) mit 10 ml, beziehungsweise 25 ml Methanol wiederholt. Der im Vakuum getrocknete Rückstand enthält die Oestriol-Fraktion.

Die älteste und am weitesten verbreitete biologische Untersuchungsmethode für Oestrogene ist der ALLEN-DOISY-Test (+45).

Wird kastrierten, geschlechtsreifen Mäuse- oder Rattenweibchen eine genügend große Oestrogenmenge injiziert, so wird beim Versuchstier ein Oestrus ausgelöst, der bei der Untersuchung des Vaginalsmear an dem Auftreten des charakteristischen Schollenstadiums erkannt werden kann. Bereits 36 -48 Stunden nach der Injektion kann der Prooestrus, 72 Stunden danach der Voll-oestrus festgestellt werden. Als Mäuse- bzw. Ratteneinheit bezeichnet man die Hormonmenge, die bei der Mehrzahl der behandelten Tiere eine positive Oestrusreaktion auslöst. Will man z.B. eine Tagesharnmenge von 1200 ccm auf eine Oestrogenaktivität von 10, 20, 40, 80 Ratteneinheiten untersuchen, so geht man nach HOHLWEG (45) folgendermaßen vor:

Der aus dem Harn gewonnene Extrakt (Extraktion nach KELLER) wird in wenig Alkohol gelöst, in einem Fläschchen aus Jenaer Glas mit ccm-Einteilung auf 2 -2,5 ccm eingeengt und mit 8 ccm H_2O versetzt. Die Menge wird genau auf

12 ccm eingestellt = Lösung a. Von dieser Lösung a werden 6 ccm abgenommen und mit 10% igem Alkohol auf 12 ccm verdünnt = Lösung b. Durch Weiterverdünnen auf die gleiche Weise werden die Lösungen c und d hergestellt. Am 1. Tag mittags und abends, am 2. Tag früh, mittags und abends werden je 0,2 ccm der Lösungen a, b, c, d subcutan verabreicht. Am 3., 4., 5. Tag werden Vaginalabstriche angefertigt und die erhaltenen Ergebnisse in einer Tabelle ausgewertet.

Die mit biologischen Methoden gefundenen quantitativen Ergebnisse können nicht miteinander verglichen werden, da die Variationsmöglichkeiten des biologischen Materials (siehe Gonadotropinbestimmung Seite 31), die Art der Injektionsmethode (Lösungsmittel, Verteilung der Dosis, Zuführungsweg) und die Verfälschung durch eventuelle unspezifische, verstärkende Substanzen im Harnextrakt, große Schwankungen verursachen können.

Von den heute zur Oestrogenbestimmung verwendeten kolorimetrischen (KOBBER-Reaktion und ihre zahlreichen Modifikationen) und fluorometrischen Methoden, haben vor allem letztere große Bedeutung erlangt. Die fluorometrischen Methoden beruhen darauf, daß beim Erhitzen des Oestrogenextraktes mit H_2SO_4 eine grünlige Fluoreszenz auftritt, deren Absorptionsspektrum gemessen wird. Bewährt hat sich vor allem die fluorometrische Methode nach BREITNER und EICHSTÄDTER (11, 14). Sie kann zwar die Oestriolausscheidung während des Zyklus nicht erfassen, doch erlaubt sie eine genaue Bestimmung der wichtigeren Oestradiol- und Oestrogenausscheidung.

Methodik nach BREITNER und EICHSTÄDTER:

Die mit der KELLER'schen Methode gewonnene Oestron-Oestradiol-Fraktion wird in 1 ccm 96% igem Äthylalkohol gelöst. Diese alkoholische Lösung wird nun mit 6 ccm 70% iger H_2SO_4 unter Rühren gemischt, davon dann die genau bemessene Hälfte in ein Reagenzglas gegeben und 5 min im siedenden Wasserbad erhitzt, wobei die Farbentwicklung vor sich geht. Die andere unerhitzte Hälfte dient bei der spektralphotometrischen Messung als ungefärbte Vergleichslösung. Die Bestimmung der Oestradiol-Oestron-Fraktion wird anschließend mit dem BECKMANN-Quarz-Spektralphotometer Modell D.U. durchgeführt. Es wird dabei monochromatisches Licht verwendet, dessen Wellenlänge in Abständen von 10μ variabel ist. Die Messung der Absorption bzw. der Extinktion ermöglicht die Aufzeichnung einer Kurve, welche die Extinktion als Funktion der Wellenlänge darstellt. Für vorliegende Zwecke wird im Wellenbereich zwischen 380 und 550μ gemessen. Das Resultat der Messung sind Kurvenverläufe mit 2 Absorptionsmaxima, die für Oestron und Oestradiol auf der gleichen Wellenlänge, nämlich bei 462μ und zwischen 510 und 520μ liegen. Die Auswertung der Kurven erfolgt mit der ALLEN'schen Formel, die eine Umrechnung auf die gesuchte Menge von Oestradiol und Oestron erlaubt. Wegen der geringen Oestrogenausscheidung im Zyklus muß bei der fluorometrischen Bestimmungsmethode

die Gesamttagesmenge an Urin zur Untersuchung kommen. Die Arbeitszeit für eine Bestimmung beträgt 4 -5 Stunden, doch ist es möglich, mehrere Bestimmungen nebeneinander laufen zu lassen.

Betrachtet man die mit biologischen und chemisch-physikalischen Methoden gefundenen Ergebnisse, so ergibt sich für die Oestrogene ein wellenförmiger Verlauf der Ausscheidungskurve mit mehreren Gipfeln. Von den meisten Untersuchern werden 2 Gipfel angegeben, wobei ein Höhepunkt vor der Ovulation und ein weiterer Anstieg in der C. lut. Phase liegt. Auffallend ist der steile Abfall von dem vor dem Follikelsprung gelegenen Maximum an den der Ovulation unmittelbar folgenden Tagen.

Mit dem ALLEN-DOISY-Test werden im Zyklus Werte bis zu mehreren Hundert Mäuseeinheiten bzw. Ratteneinheiten gefunden (+51). Die normale Oestradiol-Oestron-Ausscheidung, fluorometrisch-spektrophotometrisch gemessen, beträgt nach BREITNER (12) und JAILER (+51) für den Zyklus zwischen 5 -80 γ /Tag. MAYER (+12) fand bei der Untersuchung der Oestriolausscheidung 5 -45 γ /Tag, mit einem ausgeprägten Gipfel zwischen dem 10. und 12. Tag und einem kleinen Anstieg um den 25. Tag. Einen Zusammenhang zwischen dem plötzlichen Anstieg der Gonadotropinausschüttung vor dem Beginn der C. lut. Phase und der Oestrogenausscheidung vermutet BREITNER (12). PEDERSEN-BJERGARD und PEDERSEN-BJERGARD (+19) sahen bei gleichzeitiger Untersuchung der Gesamtgonadotropin- und Oestrogenausscheidung ein zeitliches Zusammenfallen der Gipfel.

Alle Untersucher fanden, daß auch im normal ablaufenden Zyklus starke Schwankungen in der Oestrogenausscheidung auftreten und in den verschiedenen Zyklen bei derselben Frau unterschiedlich groß sein können. Da außerdem der genaue Abstand des Beginns der vermehrten Oestrogenausscheidung vom Follikelsprung bis heute nicht bekannt ist, kommt der Untersuchung der Harnoestrogene für die Bestimmung des Ovulationstermins keine praktische Bedeutung zu.

14) BESTIMMUNG DES PROGESTERONSPIEGELS IM BLUT.

Der empfindlichste Test zur Untersuchung des Progesteronspiegels im Blut während des Zyklus ist die von HOOKER und FORBES (+71) entwickelte intrauterine Injektion am Mäuseuterus. Sie ermöglicht die Bestimmung von 0,0002 γ Progesteron in einem Volumen von 0,006 ccm Sesamöl und benötigt dadurch für eine Bestimmung des Progesteronspiegels nur eine geringe Menge Blut, nämlich 1 ccm. Beim HOOKER-FORBES-Test wird nur das freie Progesteron nachgewiesen, da HOOKER und FORBES (+18) zeigen konnten, daß das Progesteron

ron im Serum zu 90% in freier Form vorkommt und daß die Schwankungen im Zyklus ausschließlich die freie Form betreffen. Die restlichen 10% sind fest an Eiweiß gebunden und biologisch inaktiv.

Methodik nach OBER, KLEIN und WEBER (71):

Gewinnung des Progesterons: 1 ccm Blut wird zusammen mit 0,05 ccm Natriumzitrat in einer Tuberkulinspritze aufgezogen. 0,50 - 0,55 ccm Plasma + Zitrat werden tropfenweise unter ständigem Rühren in etwa 10 ccm Azeton von 2 - 4°C gebracht. Das Eiweiß fällt dabei aus. Dafür benötigt man 2 - 3 min. Dieser Schritt soll 25 min nach der Blutentnahme beendet sein. Mit der weiteren Verarbeitung kann man warten. Der Azetonniederschlag wird dreimal mit etwa 10 ccm eines Gemisches Äther-Azeton 1:1 nachgewaschen. Die Extrakte werden vereinigt. Die erhaltenen 40 ccm Äther-Azetongemisch werden mit 1 ccm Sesamöl ausgeschüttelt und im Wasserbad abgedampft. Der Rückstand wird in der Zentrifuge vom Blutwasser und Natriumzitrat getrennt. Der in Öl aufgenommene Extrakt enthält dann die wirksame Menge von annähernd 0,5 ccm Plasma.

Testung des Progesterons: Die intrauterine Injektion erfolgt mit einer 0,25 ccm fassenden Glasspritze, deren Kolben durch einen Mikrometer bewegt wird. Bei einer Drehung des Mikrometers um 10 Teilstriche entleeren sich 0,000597 bis 0,000612 ccm. Die verwendeten Mäuse sind 70 - 80 Tage alt und werden 16 Tage vor Versuchsbeginn kastriert. In Äthernarkose wird von einem 1,5 cm langen Medianschnitt aus ein Uterushorn vorgezogen und durch eine Ligatur möglichst hoch am oberen Ende abgebunden. Die Gefäße im Mesometrium bleiben außerhalb der Ligatur. Ein zweiter Faden wird in 5 cm Abstand hart am Ansatz des Uterus durch das Mesometrium geleitet und zunächst locker geknüpft. Distal des Fadens wird dann das Uterushorn durch eine Pinzette etwas angehoben, wodurch man ein Widerlager für die Injektion erhält. Mit einer feinen Kanüle wird dann über der Pinzette vorsichtig in die Uteruslichtung eingegangen. Wenn die Lichtung richtig getroffen wurde, zieht sich der Uterus leicht über die Kanüle. Verletzungen der Uteruswand im Segment sind dabei aber zu vermeiden. Der untere Faden wird nun geknüpft, die Testlösung durch Drehen des Mikrometers um 10 Teilstriche entleert. Unter Zug an beiden Enden der Ligatur wird das Instrument vorsichtig zurückgeschoben. Die Fäden werden gekürzt, das Uterushorn versenkt und die Bauchdecken durch fortlaufende Naht geschlossen. Nach 48 Stunden werden die Tiere getötet, der Uterus mit der Blase zusammen sorgfältig herauspräpariert, auf einen dünnen Karton aufgespannt und 24 Stunden lang fixiert. Unter Belassung des oberen Knotens zur leichteren Handhabung werden die Segmente herausgeschnitten und nach 6 stündiger Entwässerung in zweimal gewechseltem Alkohol über Methylbenzoat (24 Stunden) in Paraffin eingebettet. Durch jedes Segment werden kurze Schnittserien in 500µ Abstand mit einer Dicke von 6µ gelegt. Dann erfolgt Hämalaunfärbung und Gegenfärbung mit Eosin.

Die Beurteilung der Progesteronwirkung erfolgt durch mikroskopische Fest-

stellung von Veränderungen an den Stromakernen des Endometriums. Die dunklen, spindeligen Kerne werden unter Progesteronwirkung eiförmig, die Kernmembranen zart, das Chromatin nimmt eine gleichmäßige Verteilung an, die Nukleolen heben sich scharf und dunkel ab. Der Test gilt als positiv, wenn sich in den Schnitten eines Segmentes 1 typischer Kern findet, der aber nicht in der Nähe eines Gefäßes liegen darf. Ist ein Kern im Segment positiv, so sieht man erfahrungsgemäß meist noch einen zweiten, dritten oder vierten positiven Kern. Unvollständige Reaktionen am Kern sind nicht zu verwenden. Wenn man mit der Deutung des Tests vertraut ist, benötigt man 15 Minuten, um einen Test als negativ zu bezeichnen.

Die Testlösungen werden in Verdünnungsreihen von $1/2$, $1/4$, $1/8$ usw. injiziert, wobei man in der Regel nach 4 -6 Injektionen einen Grenzwert erhält.

ZANDER und SIMMER (108) entwickelten eine chemische Methode zur Bestimmung des Progesterons im Blut, mit der eben noch 0,1 -0,05 μ g Progesteron je ccm, bei einer Ausgangsmenge von 50 ccm Blut, erfaßt werden können. Zur routinemäßigen Bestimmung in einem klinischen Laboratorium ist die Methode jedoch nicht geeignet.

Da der HOOKER-FORBES-Test nicht genügend spezifisch ist, bezieht man die ermittelten Konzentrationen nicht direkt auf das Progesteron, sondern spricht besser von einer "HOOKER-FORBES-Aktivität", bzw. einem Progesteron-äquivalent. Bei der Untersuchung am gleichen biologischen Material mit chemischen Methoden und dem HOOKER-FORBES-Test zeigten sich markante Unterschiede in der biologischen Aktivität des Rohextraktes, die auf weitere gestagen wirksame Substanzen hinweisen, von denen eine als Metabolit des Progesterons, bestehend aus einem Gemisch der 20α und 20β Isomere des Δ^4 -3-Ketopregnen- 20α -1 indentifiziert werden konnte (108, 109). Beide Verbindungen weisen im HOOKER-FORBES-Test eine starke biologische Aktivität auf, wobei das 20α -Isomere weniger, das 20β -Isomere doppelt so wirksam wie Progesteron ist.

Im CLAUBERG-Test (111), dem früheren Standardtest für die Progesteronbestimmung sind beide Verbindungen weniger wirksam als Progesteron.

OBER, KLEIN und WEBER (71) kamen bei ihren Untersuchungen mit dem HOOKER-FORBES-Test zu dem überraschenden Ergebnis, daß auch an den meisten Tagen der 1. Zyklushälfte eine HOOKER-FORBES-Aktivität im Serum nachweisbar ist. Nur an einzelnen Tagen konnte diese Aktivität nicht erfaßt werden. In den letzten Tagen kurz vor der Ovulation kommt es häufig zu einem vorübergehenden, ausgeprägten Anstieg der HOOKER-FORBES-Aktivität, den OBER als präovulatorischen Gipfel bezeichnet. Diesen Gipfel konnte auch FORBES nachweisen. Der Anstieg zu den hohen Werten der Sekretionsphase setzt erst nach dem Follikelsprung ein. Bei einem am 13. Tag festgestellten Temperatursprung sah OBER bereits am 12. Tag den präovulatorischen Gipfel, der eigentliche An-

stieg zu den hohen Progesteronwerten setzte am 17. Tag ein.

FORBES (+107) fand in der Sekretionsphase einen Anstieg der Progesteronwerte bis zu 5,2 μ /ccm Blut. Dabei erschien das Progesteron schon 2 Tage vor dem Anstieg der Basaltemperatur, und in 2 Fällen 12 bzw. 24 Stunden vor dem Mittelschmerz bereits im Blut in einer Menge von ungefähr 1,5 μ /ccm.

Diese Befunde stimmen mit den Untersuchungen am GRAAF'schen Follikel überein, in dem schon 2 Tage vor der Ovulation größere Mengen an Gestagenen nachgewiesen werden konnten (32) und mit der Feststellung, daß die Gestagenbildung des Corpus luteum am 7. und 8. Tag nach der Ovulation ihren Höhepunkt erreicht. Die Herkunft der geringen Progesteronmengen am Anfang der Follikelphase ist allerdings bis heute noch nicht geklärt.

Mit dem HOOKER-FORBES-Test gelingt es zwar, die ungefähre Lage des Ovulationstermins zu erkennen (durch die Dauer des biologischen Versuchs kann der Ovulationstermin aber erst einige Zeit nach dem Follikelsprung festgestellt werden), doch ist seine praktische Bedeutung gering, da er nicht ganz spezifisch ist, und der große Arbeits- und Zeitaufwand in keinem Verhältnis zu dem erreichten Ergebnis steht. Wichtig ist aber die von verschiedenen Untersuchern gemachte Beobachtung, daß die Kurven der HOOKER-FORBES-Aktivität und der Pregnandiolausscheidung sich gleichsinnig verhalten, nachdem es möglich ist, das Pregnandiol relativ einfach chemisch zu bestimmen.

15) MESSUNG DER PREGNANDIOLAUSSCHEIDUNG IM HARN.

Das Pregnandiol entsteht nach unserem heutigen Wissen hauptsächlich durch Reduktion des Progesterons. Seine Ausscheidung erfolgt als Natriumpregnandiolglucuronat im Harn, wobei die Ausscheidung im Zyklus bis auf 10 mg/24 Stunden ansteigen kann. Die Bestimmung des Pregnandiols erfolgt mit chemischen Methoden, die entweder den Glucuronsäureester, oder nach Hydrolyse das freie Pregnandiol messen (110).

Die weitverbreitete Bestimmungsmethode des gebundenen Pregnandiols nach WESTPHAL erlaubt die Erfassung von Mengen bis zu 1 mg, ist aber in ihrer Spezifität etwas eingeschränkt, da das Endprodukt (Pregnandiolkomplex) noch bis zu 20% pregnandiolähnliche, biologisch inaktive Verbindungen enthält.

Methode nach WESTPHAL (43):

Der 24-Stunden-Harn, welcher bei 0° C unter Zusatz von 100 ccm Butanol und etwas Toluol aufbewahrt wird, wird mit je einem Viertel der Gesamtmenge Butanol viermal ausgeschüttelt, wobei die zuerst zugesetzten 100 ccm berücksichtigt werden. Den Butanolextrakt verdampft man im Vakuum der Wasserstrahlpumpe, löst den Rückstand in 20 ccm 0,1n NaOH und extrahiert diese Lösung

mit je 5 ccm Butanol. Die durch Stehen geklärte Butanollösung wird zweimal mit 2 ccm Wasser gewaschen, eingedampft, der Rückstand in einem Gemisch von 3 ccm Wasser und 6 ccm Azeton gelöst und dann in 70 ccm Azeton gefällt (das rohe Natriumpregnan diolglucuronat wird ausgefällt). Den abzentrifugierten Niederschlag löst man nun in Alkohol, filtriert in vorgewogene Kölbchen, trocknet auf dem Wasserbad ein und bestimmt die Gewichtszunahme. Der Schmelzpunkt soll zwischen 260 und 270° C liegen. Den so gewonnenen Niederschlag löst man in kleinen Portionen von je 2ccm 50% igem Alkohol, indem man 20 min auf 70° erwärmt. Die durch Zentrifugieren gewonnene klare Lösung wird in vorgewogene Zentrifugiergläschen abgegossen, mit einem Tropfen Bromkresolpurpurlösung (0,034% ig in Alkohol) versetzt, und durch verdünnten Eisessig-Alkohol 1:10 der Umschlag nach gelb herbeigeführt. Dann setzt man noch 1 Tropfen der Eisessigmischung zu und gibt 0,1 ccm einer 10% igen Bariumazetatlösung in 50% igem Alkohol zu. Das Bariumpregnan diolglucuronid fällt in schönen Kristallen aus, die bei kleinen Mengen erst nach einigen Minuten zu sehen sind. Man zentrifugiert, wäscht den Rückstand mit 0,2 ccm 50% igem Alkohol aus, trocknet vollkommen und wiegt.

Für klinische Zwecke empfiehlt ZANDER (110) auch die Methode von HUBER in der Modifikation von DE WATTEVILLE, BORTH und GSELL, die, auf der Bestimmung des freien Pregnandiols aufgebaut, mit nicht allzu großem Arbeitsaufwand und in verhältnismäßig kurzer Zeit durchgeführt werden kann.

VENNING und BROWN (+53) nahmen den Beginn der vermehrten Pregnan diolausscheidung im Zyklus 24 -36 Stunden nach der stattgehabten Ovulation an. BUCHHOLZ und DIBBELT (17, 23) konnten bei gleichzeitig vorgenommener Basaltemperaturmessung, Abrasio und Laparotomie beobachten, daß in fast allen Fällen die vermehrte Pregnan diolausscheidung schon einige Zeit vor dem Follikelsprung erfolgt. Dies stimmt gut überein mit den Untersuchungen von STIEVE (+17), der fand, daß die Granulosazellschicht des reifenden Follikels bereits mehrere Tage vor der Ruptur zu proliferieren beginnt, sodaß unmittelbar vor der Ovulation schon ein mehrschichtiges Epithel mit allen Zeichen der Aktivität vorhanden ist, und mit den Angaben von DUYVENNE DE WIT (32), der im Follikelinhalt mit seinem Legeröhrentest Progesteron nachweisen konnte. BUCHHOLZ und DIBBELT (22) konnten mit der von ihnen verwendeten kolorimetrischen Bestimmungsmethode (Modifikation der Hydrolysemethode von ASTWOOD und JONES) in jedem Urin eine gewisse "Pregnan diolmenge" feststellen. Zwischen dem 7. und 12. Tag beginnt die Pregnan diolausscheidung anzusteigen, um in der 2. Zyklushälfte eine Höhe von 5 -6 mg/Tag zu erreichen, wobei der Anstieg entweder kontinuierlich oder mit einem präovulatorischen Gipfel erfolgen kann. Das Maximum liegt um den 7. -8.Tag nach der Ovulation. 1 -2 Tage vor der Menstruation fällt dann die Ausscheidungskurve steil ab.

Da die genaue zeitliche Beziehung zwischen dem Auftreten der erhöhten Pregndioliasscheidung und dem Follikelsprung bis heute nicht bekannt ist, hat die Methode der Messung der Pregndioliasscheidung für die exakte Bestimmung des Ovulationstermins keine Bedeutung. Zur Klärung der Frage, ob überhaupt ein Corpus luteum vorhanden und ob es funktionstüchtig ist, ist die Pregndiolbestimmung neben anderen Methoden (Basaltemperatur, Cervix, Smear, Abrasio) geeignet; denn, obwohl die Pregndioliasscheidung keinen direkten Maßstab für das im Organismus gebildete Progesteron liefert, so zeigt eine Erhöhung doch einen vermehrten Umsatz an Gelbkörperhormon an und läßt das Vorhandensein eines Corpus luteum klar und sicher erkennen.

16) VITAMIN C TEST.

Der Inder PILLAY (+91) berichtete 1940 über eine neue Methode zur exakten Festlegung und Bestimmung der Ovulation auf einen einzigen Tag. Er belastete Frauen mit Vitamin C und untersuchte 3 -4 Stunden nach Einnahme des Vitamins den Urin der Versuchsperson auf seinen Gehalt an Ascorbinsäure. Dabei kam er zu dem überraschenden Ergebnis, daß in den meisten Fällen am 15. Tag vor der nächsten Menstruation der niedrigste Ascorbinsäuregehalt nachzuweisen ist (+41).

Versuchsanordnung nach NEUWEILER (64):

Man verabreicht der zu untersuchenden Patientin während einer längeren Zeit täglich in der Frühe eine größere Menge Vitamin C (300 mg nach GUGGISBERG) und untersucht 4 Stunden später den Gehalt des Urins an Ascorbinsäure. Nach einer bestimmten Latenzzeit tritt eine Sättigung des Organismus mit Vitamin C ein, was daran erkennbar ist, daß der größte Teil der zugeführten Vitamin-C-Menge wieder durch den Urin ausgeschieden wird. Diese Ausscheidung ist, solange die Vitamin-C- Zufuhr nicht unterbrochen wird, ziemlich konstant.

Der Gehalt an Ascorbinsäure wird mit der Dichlorphenolindo-Titration nach TILLMANN'S (+49) bestimmt. Dieser in Säure rote Farbstoff wird durch die Ascorbinsäure zu einer farblosen Leukoverbindung reduziert. In mindestens 2 Parallelbestimmungen werden je 100 ccm Harn in etwa 300 ccm haltende Erlenmeyer-Kölbchen pipettiert. Jede Portion wird mit 1 ccm Eisessig angesäuert und mit 100 ccm Aqua dest. verdünnt. Der Kölbcheninhalt dient als Vorlage für die Dichlorphenolindo-Lösung, die aus einer 50 ccm-Bürette solange zuge- tropft wird, bis die entstehende leichte Rötung während 30 sec bestehen bleibt. Die Titration darf nur 0,5 -2 min in Anspruch nehmen. Außerdem muß der Urin möglichst bald nach der Miktion untersucht werden.

Eine auf der gleichen Methode beruhende, gut transportable und wenig kost-

spiellige Apparatur haben JEZLER und NIEDERBERGER (49) zusammengestellt.

Bei der menstruierenden Frau tritt etwa in der Mitte des Zyklus eine kurzdauernde Vitamin-C-Retention auf, erkennbar durch eine Zackenbildung in der sonst ungefähr geradlinig verlaufenden Ausscheidungskurve. Unsere Kenntnisse über den Vitamin-C-Stoffwechsel lassen einen Zusammenhang zwischen dieser Retentionszacke und den Ovulationsvorgängen, insbesondere der Corpus luteum Bildung vermuten. Der reifende Follikel enthält nur sehr wenig Vitamin C, im Gegensatz zum Corpus luteum. Nach dem Follikelsprung kommt es also innerhalb kürzester Zeit zu einer starken Ansammlung von Vitamin C in den Luteinzellen, wobei sich gezeigt hat, daß eine enge Parallele zwischen Vitamin-C-Gehalt dieser Zellen und der Progesteronproduktion besteht (64). Die Retentionszacke entspräche also einer Gleichgewichtsstörung der Vitamin-C-Verteilung im Körper.

SCHAFROTH (91) fand in 10 untersuchten Zyklen eine gute Übereinstimmung des Vitamin-C-Tests mit dem Ovulationsnachweis durch Kontrolle der Basaltemperatur, Vaginalabstrich, Pregnandiolurie, Rattentest nach FARRIS, Strichkurettage, Laparoskopie und Excision von Corpora lutea.

Ab und zu findet sich noch eine 2. Retentionszacke im Prämenstruum, wobei es umstritten ist, ob diese von einer Multiovation verursacht wird oder einen sonstigen Vitamin-C-Bedarf ausdrückt (40).

Bei sicher nachgewiesener zeitlicher Abhängigkeit von der Ovulation und sicherer Unbeeinflussbarkeit durch andere Vorgänge im sexuellen Geschehen wäre die Bestimmung der Vitamin-C-Retention zur Erkennung der Ovulation geeignet. Da aber die über ungefähr 8 Tage vorzunehmende Sammlung des Urins eine für die Frau unzumutbare Belastung darstellt, ist der Vitamin-C-Test für eine praktische Anwendung nicht brauchbar.

17) VON DER OVULATION ABHÄNGIGE HAUTREAKTIONEN.

Der VARGAS-RIVOIRE-Test, der auf der intracutanen Einspritzung von Oestradiolbenzoat in ölicher Lösung beruht, ergab nach PUIGMACIA (80) bei 520 Patientinnen in 85% der Fälle eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse mit der Kolpozytologie und der Basaltemperatur.

CARRON (20) fand nur in der präovulatorischen Phase eine positive Reaktion, angezeigt durch das Auftreten einer geröteten Papel von 1 -2 ccm Durchmesser nach Injektion von 0,1 ccm Oestradiolbenzoat in ölicher Lösung (1 mg/ccm).

GARBELLI (37) injizierte unmittelbar nach der Menstruation 0,1 ccm Progynon intracutan an der Beugeseite des Unterarms in Form einer Blase von

5 mm Durchmesser. Diese ursprüngliche Quaddelung war längst abgeklungen, als es zur Zeit der Ovulation zu einer Allergiereaktion kam, die im Auftreten einer rötlichen, oft juckenden Papel von 1 mm Durchmesser bestand. Nach 1-3 Tagen war diese Reaktion wieder abgeklungen.

KÖHLER (54) erhielt nach intradermaler Injektion von 0,1 mg Azetylcholin + 0,5 mg Prostigmin in die paravertebralen Hautsegmente L 2-3 (die den Ovarien entsprechen) ein Reflexerythem, dessen maximaler Ausfall zwischen dem 13. und 8. Tag vor der Menstruation zu beobachten war. Dabei fiel auf, daß sich dieses Erythem während eines Zyklus nur auf einer Seite deutlich vergrößerte. Bei 5 Laparotomien wurde jedesmal ein Corpus luteum aus dem Ovar der Seite gewonnen, wo das maximale Erythem auftrat. Es scheint also der Follikelsprung zu sein, der die Reaktionsfähigkeit der Hautgefäße im entsprechenden Hautgebiet gegenüber dem injizierten Azetylcholin steigert, beziehungsweise die durch den Follikelsprung bedingte Änderung der hormonellen Konzentrationen.

18) ZYKLISCHE VERÄNDERUNGEN DER BESTANDTEILE DES BLUTES.

Zahlreich sind die Untersuchungen über zyklische Veränderungen der einzelnen Blutbestandteile, wobei die verschiedenen Autoren teilweise zu widersprechenden Ergebnissen kommen, die sich durch die ziemlich große Beeinflussbarkeit durch mannigfache Faktoren erklären lassen. Diese Beeinflussbarkeit macht ihre Anwendung zur Bestimmung des genauen Ovulationstermins unmöglich.

DIEGRITZ (+93) konnte einen Anstieg der Granulozyten bis zur Zyklusmitte und einen darauffolgenden Abfall feststellen. Die Kernvolumina verhielten sich dabei umgekehrt.

Die Eosinophilen sollen im Intermenstruum einen Abfall zeigen, der einem 2 Tage vor dem Temperatursprung gelegenen Maximum folgen und mit dem Ansteigen der Basaltemperatur beginnen soll (3, 62). Einen kurzzeitigen postovulatorischen Tiefpunkt, der $1,57 \pm 0,91$ Tage vor dem Temperatursprung liegen soll, empfiehlt BÖWING (8) als Ovulationstest. DÖRING und FEUSTEL (29) konnten signifikante Veränderungen der Eosinophilenzahl im Intermenstruum nicht nachweisen.

An 54 Frauen beobachtete ARTNER (3) ein typisch biphasisches Verhalten der Leukozytenwerte, mit relativ niedrigen Werten in der Follikelphase und hohen Werten in der C. lut. Phase. Dabei kommt es zu einem dem Temperatursprung parallelen plötzlichen Ansteigen. Dieses Verhalten betrachtet er als durch die vegetative Umschaltung der parasymphatischen Reaktionslage der Follikelphase in die sympathische der C. lut. Phase bedingt.

Einen Höhepunkt 2 Tage vor dem Temperatursprung mit nachfolgendem Abfall sollen die Lymphozyten erkennen lassen (3), was aber von anderen Autoren nicht bestätigt wird (29, 61).

Die Monozytenwerte erlauben zwar keine Aussage über zyklische Gesetzmäßigkeiten, auffällig ist aber ein Tiefpunkt, der 1 Tag vor dem Temperatursprung liegt (29).

Die Thrombozyten sollen mit der Basaltemperatur ansteigen (90) bzw. zur Zeit der Ovulation ihren Höhepunkt erreichen (3).

Die Zeit der Blutkoagulation ist während der Ovulation am kürzesten, während der Menstruation am längsten (73).

Zu einer Verminderung der Erythrozyten kommt es im Intermenstruum (3), die Reticulozyten sollen in der Regel mit der Basaltemperatur ansteigen (105).

Der Blutzucker hält in der Follikelphase relativ niedrige Werte, steigt mit der Basaltemperatur plötzlich an und erreicht relativ hohe Werte in der C. lut. Phase (3).

Ein Ovulationsmaximum des Eisenserumspiegels (93), der Serumelektrolyte Na und K (77), der Alkalireserve (28) und der β - und γ -Globuline (91) wurden beobachtet.

Ein Ovulationsminimum zeigen Serumadrenalin (91), eiweißgebundenes Jod (91), der Totalcholesterin-Phospholipoid-Quotient (75).

Eine kurzfristige Erniedrigung des Serumeiweißgehaltes von 1 Tag Dauer beobachtete DÖRING (26) einen Tag vor dem Temperatursprung.

STÜRMER (98) hält Schwankungen im Serumeiweißgehalt für uncharakteristisch, dagegen soll der Abfall des Albumins im Elektrophoresebild den Zeitpunkt des Follikelsprungs anzeigen.

19) ZYKLISCHE SCHWANKUNGEN VERSCHIEDENER PHYSIOLOGISCHER FAKTOREN.

Ovulationsminima, die zum Teil uneinheitlich beurteilt sind, sehen wir bei: Grundumsatz, Erregbarkeit des Atemzentrums, Pulsfrequenz, Kapillarresistenz, Muskelinnendruck, mittlerer acraler Wiedererwärmungszeit, Schweißdrüsenzahl (91).

Beim Messen der Pupillenweite sah DÖRING (27) einen gleichmäßig erfolgenden Abfall von hohen postmenstruellen zu niedrigen prämenstruellen Werten,

der 2 Tage vor dem Temperatursprung einen charakteristischen Einschnitt zeigt

ROEMER (84) wies im Intermenstruum im Serum und Harn gesunder Frauen regelmäßig ein proteolytisches Ferment nach, das er Ovoproteinase nennt. Dieses baut ein aus Follikelsaft oder Corpus luteum gewonnenes Eiweißsubstrat spezifisch ab und tritt 12 -24 Stunden nach dem wahrscheinlichen Follikelsprung im Harn auf. 36 Stunden später ist die Reaktion bereits wieder negativ.

20) MESSUNG BIOELEKTRISCHER POTENTIALE.

BURR, MUSSELMANN, BARTON und KELLY (+52) stellten Versuche zur Messung der Potentialschwankung zwischen einer vaginalen und einer suprapubischen Elektrode an. Sie fanden eine Erhöhung des Potentials zur Zeit der Ovulation, ebenso wie ROCK, REBOUL und SNODGRASS (+52). Allerdings war bei zugleich durchgeführten Laparotomien nicht in allen Fällen eine Ovulation nachweisbar. SNODGRASS, ROCK und MENKIN (+52) dehnten ihre Versuche auf eine größere Anzahl Frauen aus und kamen auf Grund ihrer Ergebnisse zu der Ansicht, daß hormonal bedingte vasomotorische Vorgänge in der Haut dieses Phänomen verursachen.

BURR und MUSSELMANN (+52) beobachteten in der Zyklusmitte deutliche Veränderungen der bioelektrischen Potentialdifferenz zwischen den Zeigefingern beider Hände. SNODGRASS, ROCK und MENKIN (+52) konnten jedoch eine plötzliche Veränderung dieser Differenz zur Zeit der Ovulation nicht feststellen, sahen aber, daß jähe Schwankungen bei der Mehrzahl der untersuchten Personen am selben Tage auftraten und mit großer Wahrscheinlichkeit auf Einflüsse des Milieus, Barometerstandes, der Luftfeuchtigkeit usw. zurückzuführen waren.

LANGMANN und BURR (+52) beschrieben eine negative Schwankung der Potentialdifferenz zwischen Collum uteri und Wirbel im Intermenstruum. SNODGRASS, ROCK und MENKIN (+52) bezogen dieses Verhalten auf die alkalische Sekretion der Cervix im Intermenstruum.

Die obengenannten Autoren vertreten heute insgesamt die Ansicht, daß die bioelektrischen Phänomene, die sie früher als durch die Ovulation ausgelöst angesehen hatten, durch den wechselnden Zustand der Hautgefäße hervorgerufen werden. Die lokalen Verschiedenheiten in der Blutversorgung bewirken die fokale Temperatur, die ihrerseits wieder die fokale pH Konzentration beeinflusst, deren Schwankungen direkt die bioelektrischen Erscheinungen bestimmt. Da aber der hormonale Einfluß nur einer der vielen ist, von denen der Zu-

stand der Gefäße abhängt, kann nach ihrer Ansicht die beobachtete Potentialdifferenz nicht allein auf die Ovarialfunktion zurückgeführt werden und ist damit als Ovulationstest wenig geeignet (53).

21) FLOCKUNGSREAKTION NACH TAKATA.

TAKATA (100) berichtete 1928 über eine Methode, mit Hilfe der Flockungszahlreaktion im Serum die Ovulation zu bestimmen.

Die Flockungszahl drückt die Kolloidlage des Blutserums in Zahlen aus. Zu ihrer Ermittlung wird eine Reihe von Reagensgläsern mit gleichem Seruminhalt mit verschiedenen Mengen TAKATA-Reagens (gleiche Volumina 0,5% iger Sublimatlösung + 0,02% ige Fuchsinlösung) beschickt. Nun wird festgestellt, welche Menge Reagensmittel die erste bleibende Flockenbildung im alkalisierten Serum herbeiführt. Die Flockungszahl ist dann der mit 100 multiplizierte Wert des benötigten TAKATA-Reagens.

Methodik: Zu einer Flockungszahlbestimmung müssen 5 ccm Blut entnommen werden. Dieses wird bei 6 - 10 ° C bis zum nächsten Tag gelagert, dann 20 min zentrifugiert, um das Serum einwandfrei klar zu machen. Defibriniertes oder trübes Serum ist nicht verwendbar.

1 ccm Serum wird mit 9 ccm physiologischer Kochsalzlösung auf das 10 fache verdünnt. In 9 völlig trockene Reagensgläschen eines bestimmten Kalibers bringt man je 1 ccm der Serumverdünnung + 0,25 ccm einer 10% igen Natriumkarbonatlösung. Dann stellt man die Gläschen in ein Wasserbad mit der konstanten Temperatur von 20 ° C. Nun bestimmt man zuerst einen niedrigen Wert ohne Flockung, einen höheren mit Flockung und kreist langsam den Wert ein, der die erste bleibende Flockung bedingt. Für normales weibliches Serum ist dazu 0,30 - 0,40 ccm Reagensmittel nötig (Flockungszahl 30 - 40).

Während bei Männern, Frauen in der Menopause oder in der Schwangerschaft die Flockungszahl immer ungefähr gleich groß ist, unterliegt sie nach TAKATA bei der menstruierenden Frau ausgesprochenen Schwankungen, die sich in allen Fällen als charakteristischer, ungefähr gleichartiger Kurventyp darstellen. Unmittelbar nach der Menstruation erfährt die Kurve einen steilen Anstieg mit einem Maximum von bis zu 45 Flockungszahlen. Bald darauf folgt ein Abfall zu einem intermenstruellen Tiefstand von ungefähr 20 Flockungszahlen, der nur 1 Tag bestehen bleibt. Dann wieder Anstieg mit Erreichen eines zweiten, aber gegenüber dem ersten viel niedrigeren Gipfels und Abfall zur Menstruation hin. Den Tag des intermenstruellen Tiefstandes sieht TAKATA als Ovulationstag an.

Bei seinen Versuchen beobachtete er ein völlig unabhängiges Auftreten der Ovulation von der Zykluslänge. Nach seiner Ansicht besitzt jede Frau einen

ihr eigenen Ovulationstyp bzw. -tag, wobei die Ovulation immer im gleichen Abstand von der vorausgegangenen Menstruation erfolgt.

KOILER und MÜLLER (55) konnten ebenso wie TAJINO (99) die Ergebnisse von TAKATA nicht bestätigen. Sie fanden keinerlei Zusammenhänge der in sorgfältigen Versuchen gefundenen Werte mit zyklischen Schwankungen und lehnen die Bestimmung der Flockungszahl im Serum als Ovulationstest völlig ab.

22) MESSUNG DER REDUKTIONSZEIT NACH SAMUELS.

1937 propagierte SAMUELS (87, 88) eine Methode, die nach seinen Angaben es jedem, auch dem Laien, auf einfache Weise gestatte, den Ovulationstermin mit einem Handspektroskop mit größter Sicherheit zu ermitteln. Sie fußt auf folgender physiologischer Beobachtung:

Wenn eine interdigitale Hautfalte in eine Ringklemme gefaßt und von einer Seite mit einer hellen Lichtquelle beleuchtet wird, so sieht man in einem von der anderen Seite vor die Hautfalte gebrachten Spektroskop 2 für das Oxyhämoglobin charakteristische Absorptionsstreifen. Hebt man nun durch Abklemmen die Blutzirkulation auf, so verschwinden, entsprechend der jetzt eingetretenen Reduktion, diese 2 Streifen. Dafür tritt der Streifen des reduzierten Hämoglobins auf.

Die Zeit zwischen Abklemmung und Auftreten des Reduktionsstreifens nennt SAMUELS Reduktionszeit. Sie betrug während des Zyklus ungefähr 145 sec, wobei es zweimal oder dreimal zu einer kurzzeitigen Verlängerung auf 160 - 170 Sekunden kam. Da SAMUELS annahm, daß die Gewebsatmung vom Hormonspiegel im Blut abhängig sei, brachte er diese als Zackenbildung in seinem Zyklogramm auftretenden Verlängerungen mit der Ovulation in Verbindung. So fand er bei der fertilen Frau, entgegen der damaligen und erst recht der heutigen Lehrmeinung, pro Zyklus 2, bei jungen Nulliparen sogar 3 spontane Ovulationen.

Sein Ovulationstest stand jedoch nur kurze Zeit in der wissenschaftlichen Diskussion, da Nachuntersucher wie LACHENICHT (57), IMBACH (47) und WENNER (106) die von ihm gefundenen Ergebnisse auch nicht in der geringsten Weise bestätigen konnten.

ZUSAMMENFASSUNG

Betrachtet man die angeführten Methoden zur Ovulationsbestimmung im Hinblick auf ihre Verwendbarkeit in der Sterilitätsbehandlung, so sind es nur wenige, die für den praktischen Gebrauch größere Bedeutung erlangt haben.

Am weitesten verbreitet ist heute auf Grund ihrer einfachen Durchführbarkeit die Basaltemperaturmessung, die über den Zeitpunkt des Follikelsprungs und über die Funktionstüchtigkeit des Corpus luteum hinreichend Aufschluß gibt. Sie ist von den Frauen nach kurzer Anleitung selbst anwendbar, die erhaltenen Kurven lassen sich relativ leicht auswerten. Nachteilig ist, daß der Follikelsprung erst nach ungefähr 2 Tagen signifikant wird. Es gelingt jedoch durch längerdauernde Untersuchung das mutmaßliche Ovulationsoptimum im Voraus festzulegen.

Stark in den Vordergrund getreten sind in den letzten Jahren die Untersuchungen der Cervixfaktoren. Ihr besonderer Vorteil liegt darin, daß durch die Erkennung der präovulatorischen Phase der tatsächliche Ovulationstermin schon Tage vorher festgelegt wird. Die genauesten Ergebnisse liefert die kombinierte Spekulumuntersuchung der 3 Cervixfaktoren Muttermundsgröße, Durchsichtigkeitsgrad und Schleimquantität. Gute Ergebnisse zeigt auch die Untersuchung auf Farnblattkristalle und vor allem der Spinnbarkeitstest, der auf Grund seiner überaus einfachen Methodik überall leicht angewendet werden kann. Bei allen Cervixfaktoren muß jedoch über einen längeren Zeitraum (6 bis 8 Tage) tagtäglich untersucht werden, da nicht so sehr ein einmalig gemessener Wert signifikant ist, sondern ein ablaufendes Geschehen mit einem plötzlich einsetzenden Anstieg oder Abfall die Ovulation anzeigt.

Die gleichen Überlegungen gelten auch für die Untersuchung des Vaginalsmear, die für eine genaue Fixierung des Follikelsprungs außerdem einer ausgedehnten cytologischen Diagnostik bedarf und daher hauptsächlich für den Klinikbetrieb in Frage kommt.

Als genaueste Methode zur Bestimmung der präovulatorischen Phase und der Ovulation empfiehlt RAUSCHER seinen Simultantest. Er kombiniert die Untersuchung der 3 Cervixfaktoren Muttermundsgröße, Schleimquantität, Durchsichtigkeitsgrad mit der Untersuchung des Vaginalsmear. Dabei läßt sich der Beginn der präovulatorischen Phase im Smear klar erkennen, die Beendigung dagegen besser an der Cervix.

Auf die Anwendung der früher weitverbreiteten Endometriumbiopsie zur Ovulationsbestimmung, wird heute wegen der Unannehmlichkeit einer oftmaligen

Strichabrasio verzichtet. Zur Beurteilung der Ovarialfunktion wird sie jedoch nach wie vor in der letzten Zykluswoche ausgeführt. Für die genaue Auswertung ist eine gründliche Beherrschung der Funktionsdiagnostik Voraussetzung.

Durch die Bestimmung der täglichen Pregnanoliolausscheidung im Urin gelingt es, Rückschlüsse auf das Vorhandensein eines Corpus luteum und dessen Funktionstüchtigkeit zu ziehen.

Abschließend sei noch der Tampon-Synchronous-Test nach DOYLE erwähnt, der zur Zeit in der Erprobung steht. Sollten sich die in ihn gesetzten Erwartungen erfüllen, wäre er als bester Test zur frühzeitigen Erkennung der Ovulation zu bezeichnen.

AUTORENVERZEICHNIS

- 1 ANTOINE T.: Fortschritte in der Sterilitätsdiagnostik. Wien.klin.Woschr. 985, 1952.
- 2 ANTOINE T.: Die Bedeutung des Cervixfaktors für die Sterilität. Arch.Gyn. 189, 245, 1957.
- 3 ARTNER J.: Die vegetative Steuerung des Zyklus. Arch.Gyn. 185, 85, 1954/55.
- 4 AUGUSTIN E.: Die Bedeutung des histologischen Glykogennachweises im Endometrium für die Beurteilung des zyklischen Geschehens im Ovar. Geb.u. Fr. 11, 1042, 1951. Tagungsbericht.
- 5 AUGUSTIN E.: Die Bedeutung des histologischen Glykogennachweises im Endometrium für die Beurteilung des zyklischen Geschehens im Ovar. Arch. Gyn. 181, 341, 1952.
- 6 AUGUSTIN E.: Verbesserung der Funktionsdiagnostik am Endometrium durch routinemäßige histochem. Darstellung der Polysaccharide. Arch.Gyn. 185, 739, 1954/55.
- 7 BICKENBACH W., DÖRING G.K. : Die Sterilität der Frau. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959.
- 8 BÖWING G., LEHR H.: Über rhythmische Veränderungen der Eosinophilenzahl im peripheren Blut während des Menstruationszyklus. Arch.Gyn. 187, 344, 1955.
- 9 BOTELLA-LENSIÁ J.: Valor diagnóstico de la glicerofosfatasa alcalina en el microlegrado. Ref.Ber. 60, 197, 1956/57.
- 10 BRECKENRIDGE M.A.B., POMMERENCKE W.T.: Analysis of Carbohydrates in Human Cervical Mucus. Fertility a. Sterility 2, 29, 1951.
- 11 BREITNER J., EICHSTÄDTER A., BRILMAYER C.H.: Oestradiol-Oestronbestimmung im Urin mit dem Beckmann-Quarz-Spektralphotometer. Klin.Woschr. 762, 1953.
- 12 BREITNER J.: Quantitativ-chem. Untersuchungen über die Oestrogenausscheidung bei der Frau und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie der Schwangerschaft und des Zyklus. Arch.Gyn. 185, 258, 1954/55.
- 13 BREITNER J.: Schlußwort zu den kritischen Bemerkungen von W.Pschyrembel und G.Halter. Arch.Gyn. 187, 115, 1956.
- 14 BREITNER J., EICHSTÄDTER A.: Zur Methodik der quantitativ-chem. Oestrogenbestimmung im Parn. Arztl.Fo. 8, 457, 1954.
- 15 BREMER E., OBER K.G., ZANDER J.: Histochem. Untersuchungen über das Verhalten der Nucleinsäuren im Endometrium. Arch.Gyn. 181, 96, 1951/52.
- 16 DROMBERG Y.M., BEROVICI B.: Mechanism of ovulation bleeding. Ref.Ber. 61, 18, 1957.
- 17 BUCHHOLZ R., DIBBELT L.: Beziehungen zwischen der Ausscheidung von Pregnandiol im mensuellen Zyklus und dem histolog. Bild des Endometriums sowie des Ovars. Geb.u.Fr. 13, 605, 1953.
- 18 BUCHHOLZ R., DIBBELT L., SCHILD W.: Über die Bildung des Progesterons im mensuellen Zyklus. Geb.u.Fr. 14, 620, 1954.
- 19 BUCHHOLZ R.: Quantitative Bestimmung der gonadotropen Hypophysenhormone im Zyklus. Geb.u.Fr. 17, 707, 1957.
- 20 CARRON C.: Le test de Vargas Rivoire dans le diagnostic de l'ovulation. Ref.Ber. 62, 110, 1957.
- 21 CORNER W., FARRIS E.J.: The dating of ovulation and other ovarian crisis by histological examination in comparison with the Farris Test. Am.J. Obst. 59, 514, 1950.

- 22 DIBBELT L., HINSBERG K., ESSER H.: Untersuchungen zur quantitativen Bestimmung von Pregnan diol (3 α , 20 α) im menschlichen Urin. Hoppe-Seylers Z. physiolog. Chemie 289, 153.
- 23 DIBBELT L.: Aussprache zum 4. Hauptbericht. Arch.Gyn. 183, 286, 1953.
- 24 DICZFALUSY E., HEINRICHS H.D.: Gonadotropine und ihre Bestimmung. Arch.Gyn. 187, 556, 1956.
- 25 DÖRING G.K.: Der Temperaturzyklus der Frau. Ärztl.Fo. 6, 13, 1952.
- 26 DÖRING G.K., WEBER G.: Über Schwankungen des Eiweißgehaltes des Blutserums im Rhythmus des Menstruationszyklus mit Hilfe der Bestimmung des spez. Gewichts des Serums. Arch.Gyn. 179, 442, 1951.
- 27 DÖRING G.K., SCHAEFERS E.: Über Veränderungen der Pupillenweite im Rhythmus des Menstruationszyklus. Arch.Gyn. 179, 585, 1951.
- 28 DÖRING G.K.: Über Veränderungen der Atmung während des Zyklus. Arch.Gyn. 182, 746, 1952/53.
- 29 DÖRING G.K., FEUSTEL F.: Über Veränderungen des Differentialblutbildes im Cyclus. Arch.Gyn. 184, 522, 1953/54.
- 30 DÖRING G.K.: Über Ovulationsstörungen als Sterilitätsursache. Die Medizinische 403, 1959.
- 31 DRESCHER J.: Experimentelle Untersuchungen zum Gonadotropinstoffwechsel. Geb.u.Fr. 18, 592, 1958.
- 32 DUYVENNE DE WIT J.J.: Über das Verhalten des Progesterons im Follikelsaft des Schweines, des Rindes und der Frau. Arch.Gyn. 172, 455, 1942.
- 33 ELERT E.: Hypophyse. Seitz-Amreich, Pathologie des Weibes, Allgem. Teil 1, 473, Urban und Schwarzenberg-Verlag, Berlin-Wien 1953.
- 34 FARRIS E.J.: The prediction of the day of human ovulation by the rat test as confirmed by fifty conceptions. Am.J.Obst. 56, 347, 1948.
- 35 FARRIS E.J.: The fertile period as indicated by 157 conceptions following therapeutic insemination. Ref.Ber. 61, 102, 1957.
- 36 GAERTGENS G.: Die Ovulation. Ref.Ber. 36, 257, 1938.
- 37 GARBELLI G.B.: A proposito di un nuovo test di funzionalità ovarica. Ref. Ber. 60, 16, 1957.
- 38 GRIEFAHN S., RIMBACH E.: Kristallisationserscheinungen im Zervikalsekret. Zbl.Gyn. 41, 1618, 1955.
- 39 GRÜNBERGER V., HOLKUP H.: Neue Untersuchungen über cyclische Veränderungen des Cervixschleimes. Arch.Gyn. 182, 213, 1952/53.
- 40 GUGGISBERG H.: Die Bestimmung der Ovulation. Schweiz.med.Wschr. 51, 1254, 1951.
- 41 HELBING W.: Die Reaktion des Cervixsekretes. Geb.u.Fr. 18, 581, 1958.
- 42 HELLER L.: Die Bedeutung des Rhodan im Zervixschleim für die Sterilität. Geb.u.Fr. 18, 579, 1958.
- 43 HINSBERG K.: Harn. Hoppe-Seyler, Thierfelder, Physiologisch und pathologisch chemische Analyse, Band 5, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1953, Seite 288.
- 44 HOFF R., BAYER R.: Ovarialhormone und Uterusmotilität. Enke-Verlag, Stuttgart, 1956.
- 45 HOHLWEG W.: Die Hormone der Keimdrüsen. Seitz-Amreich, Biologie und Pathologie des Weibes, Allgem. Teil 1, 536, Urban und Schwarzenberg-Verlag, Berlin-Wien, 1953.
- 46 HUSSLEIN H.: Zervixschleim und Sterilität. Ref.Ber. 52, 9, 1954.

- 47 IMBACH R.: Kritische Betrachtungen über die Untersuchungen Samuels mit seinem Zykloskop und eigene Untersuchungsergebnisse. Münch.med.Woschr. 1545, 1938.
- 48 ITO H.: On the symptoms of ovulation I+II. Ref.Ber.36,490 u.491, 1938.
- 49 JEZLER A., NIEDERBERGER W.: Methodik der Ascorbinsäurebestimmung im Urin. Klin.Woschr.710, 1936.
- 50 KAISER R.: Hormonelle Behandlung von Zyklusstörungen. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1958.
- 51 KAISER R., EICHSTÄDTER A.: Das Ausscheidungsverhältnis Oestriol:Pregnan-diol in Cyclus und Schwangerschaft. Arch.Gyn.185,726, 1954/55.
- 52 KNAUS H.: Physiologie der Zeugung des Menschen. Wien, 1950.
- 53 KNAUS H.: Physiologie des Eies und der Samenzelle, Periodizität des men-suellen Zyklus, Ovulations- und Konzeptionstermin. Seitz-Amreich, Bio-logie und Pathologie des Weibes, Allgem.Teil 3, 413, Urban u.Schwarzen-berg-Verlag, Berlin-Wien, 1955.
- 54 KÖHLER V., WALCH E.: Der Einfluß des ovariellen Zyklus auf die Größe des Reflexerythem nach Azetylcholin-Prostigmin. Klin.Woschr.465, 1950.
- 55 KOLLER T., MÜLLER H.: Serologische Untersuchungen an den verschiedenen Ta-gen des Menstruationszyklus. Zbl.Gyn.2642, 1938.
- 56 KÜHNELT H.J.: Der zervikale Faktor in der Sterilität. Geb.u.Fr.16, 651, 1956.
- 57 LACHENICHT P.: Zur Bestimmung des Ovulationstermins nach Samuels. Münch.med.Woschr.1804, 1939.
- 58 LANGREDER W.: Verbesserung der Cyclusdiagnostik durch vaginale Cytometrie. Arch.Gyn.183, 304, 1953.
- 59 LÉDERREY P., RIOTTON G.: Le frottis urinaire hormonal chez la femme. Ref. Ber.63, 111, 1957.
- 60 LORAINÉ J.A., BROWN J.B.: Further observations on the estimation of uri-nary gonadotropins in non-pregnant human subjects. J.Clin.a.Endocrin.a.Metabolism 16, 1180, 1956.
- 61 MAC KINNON I.L.: Observations on the pulse rate during the human men-strual cycle. Ref.Ber.52, 278, 1954.
- 62 MARTINI G.: Sulle variazioni del numero degli eosinofili circolanti in vapporto al ciclo mestruale. Ref.Gyn.48, 96, 1953.
- 63 MEINRENKEN H.: Über die Bedeutung der zyklischen Veränderungen der Endo-metriumsgefäße in der funktionellen Diagnostik des Endometriums. Zbl.Gyn.1505, 1950.
- 64 NEUWEILER W.: Über eine Methode zur Bestimmung des Ovulationstermins. Gynäkologia 125, 227, 1948.
- 65 NIENDORF F.: Der rhythmische Ablauf der Ovarialfunktionen und sein Ein-fluß auf die Tätigkeit der Cervixdrüsen. Geb.u.Fr.11, 401, 1951.
- 66 NOGALÉS P., BOTELLA J.: Untersuchungen über den Cyclus der Cervixschleim-haut. Arch.Gyn.189, 273, 1957.
- 67 OBER K.G.: Die Behandlung der unzulänglichen Keimdrüsenfunktion. Seitz-Amreich, Allgem.Teil 2, 725, Urban u. Schwarzenberg-Verlag, Berlin-Wien, 1952.
- 68 OBER K.G.: Ovar. Labhart, Klinik der inneren Sekretion, 1019, Springer-Ver-lag, Berlin-Heidelberg, 1957.
- 69 OBER K.G.: Die zyklischen Veränderungen der Endometriumsgefäße. Geb.u.Fr. 9, 736, 1949.

- 70 OBER K.G.: Die wechselnde Aktivität der alkalischen Phosphatase im Endometrium und Ovar während des mensuellen Zyklus. Klin.Woschr.9,1950.
- 71 OBER K.G.,KLEIN J.,WEBER M.: Zur Frage einer Progesteronbehandlung. Arch.Gyn.184,543,1954.
- 72 OBER K.G.: Die Endometriumbiopsie und Curettage. Labhart,Klinik der inneren Sekretion,1020, Springer-Verlag,Berlin-Heidelberg,1957.
- 73 OGINO K.: Ovulationstermin und Konzeptionstermin. Zbl.Gyn.8,464,1930.
- 74 OGINO K.: Über den Konzeptionstermin des Weibes und seine Anwendung in der Praxis. Zbl.Gyn.12,721,1932.
- 75 OLIVER M.F.,BOYD G.S.: Changes in the plasma lipids during the menstrual cycle. Ref.Ber.52,279,1954.
- 76 PEDERSON D.P.,POMMERENCKE W.T.: Amino Acids in Cervical Mucus. Fertility a.Sterility 1,527,1950.
- 77 PHILLIPS R.S.,MC COORD A.B.,POMMERENCKE W.T.: Serum electrolytes in the menstrual cycle. Ref.Ber.48,276,1953.
- 78 PIATKOWSKI J.: Blood coagulation during the monthly cycle. Ref.Ber.63,22 1957.
- 79 PUDER H.,WOLF G.: Zur Möglichkeit der Zyklusdiagnose aus dem Zervix - schleim und dem histologischen Bild der Zervixdrüsen. Geb.u.Fr.13,995, 1953.
- 80 PUIGMACÍ L.P.,FUNALLET J.C.: Valor de la intradermorreaccion foliculínica en la exploración funcional del ovario. Ref.Ber.62,20,1957.
- 81 RAUSCHER H.: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des Vaginalabstriches, der Zervixfunktion und der Basaltemperatur in zweiphasigen Zyklen. Geb.u.Fr.14,327,1954.
- 82 RAUSCHER H.: Die Ermittlung der präovulatorischen Phase durch die Simultanuntersuchung von Vaginalabstrich und Zervix. Geb.u.Fr.16,890,1956.
- 83 REYNOLDS R.M.: A physiologist examines the cervix. Ref.Ber.55,182,1955.
- 84 ROEMER H.: Die Kontrolle der Ovarialfunktion durch den Nachweis eines spezifischen proteolytischen Fermentes. Arch.Gyn.186,259,1955.
- 85 ROTH O.A.: Die Zyklusdiagnose aus dem ungefärbten Vaginalsekret mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskopes. Ref.Ber.48,115,1953.
- 86 SABIN M.: A test for the rapid diagnosis of secretory endometrium. Ref.Ber. 53,311,1954.
- 87 SAMUELS J.: Die Frühdiagnose der Schwangerschaft. Münch.med.Woschr.1323, 1937.
- 88 SAMUELS J.: Der Zyklus der Frau. Münch.med.Woschr.1681,1937.
- 89 SAVI C.: Importanza dell'esame citologico uretrale nella valutazione dell'attività endocrina ovarica. Ref.Ber.60,290,1956/57.
- 90 SAVI C.,CIGADA G.: Variazioni nel numero della piastrine circolanti in rapporto al ciclo mensile. Ref.Ber.62,199,1957.
- 91 SCHAFROTH H.J.: Über den Vitamin C Test zur Bestimmung der Ovulation. Arch.Gyn.188,142,1956/57.
- 92 SCHRÖDER R.: Der mensuelle Genitalzyklus des Weibes und seine Störungen. Veit-Stoeckel,Handbuch der Gynäkologie,Band 1,2.Hälfte, Bergmann-Verlag München,1928.
- 93 SCHRÖDER R.: Klinik des normalen und gestörten mensuellen Zyklus. Arch. Gyn.183,204,1953.
- 94 SHETTLES L.B.: Der Zervikalzyklus beim Menschen. Geb.u.Fr.12,1,1952.

- 95 SOS A.: Biologie des zervikalen Schleimes. Gynaekologia 140,287,1955.
- 96 SPECK G.,HALTER P.E.: Experiences in office practice with Spinnbarkeit as a determinant of ovulation. Ref.Ber.60,198,1956/57.
- 97 STOLL P.,JAEGER J.: Histologie und Zytologie als Hilfsmittel der gynäkologischen Funktionsdiagnostik. Geb.u.Fr.14,322,1954.
- 98 STÜRMER K.,WARKALLA H.J.: Ist der Ovulationstermin mit Hilfe der Schwankungen des Gesamteiweißgehaltes im Blutserum zu bestimmen? Geb.u.Fr. 13,460,1953.
- 99 TAJINO : Eine Studie über Takatas Flockungszahlreaktion im Serum. Zbl. Gyn.17,724,1943.
- 100 TAKATA M.: Zur Ermittlung des Ovulationstages bei der Frau mit Hilfe der Flockungszahlreaktion im Serum. Arch.Gyn.167,204,1938.
- 101 TUMANOVA E.S.,PODOLSKAJA I.J.: Klinische Methoden zur Bestimmung der Ovarialfunktion. Ref.Ber.47,257,1952/53.
- 102 VOLLMANN R.: Variationsstatistische Analyse der Phasen des Genitalzyklus der Frau durch Auswertung des Intermenstrualschmerzes als Indikator für den Ovulationstermin. Moschr.Geb.110,117,1940.
- 103 VOLLMANN R.: Die Fertilität und Sterilität der Frau innerhalb des Menstruationszyklus. Arch.Gyn.182,602,1953.
- 104 VOLLMANN U.: Untersuchungen über die Körpertemperatur der Frau in Korrelation zu den Phasen ihres Genitalzyklus. Moschr.Geb.111,41,1940.
- 105 WATZKA M.: Wodurch wird die Temperaturerhöhung nach der Ovulation verursacht? Dt.med.Woschr.1231,1950.
- 106 WENNER R.: Erfahrungen mit der Zykloskopie nach Samuels. Münch.med. Woschr.131,1939.
- 107 ZANDER J.: Über das Verhalten des Progesterons im Organismus. Geb.u.Fr. 11,312,1951.
- 108 ZANDER J.,SIMMER H.: Die chemische Bestimmung des Progesterons in organischen Substraten. Klin.Woschr.529,1954.
- 109 ZANDER J.: Die gestagen wirksamen Hormone im Organismus. Geb.u.Fr.17,876, 1957.
- 110 ZANDER J.: Die Schwangerschaft. Labhart,Klinik der inneren Sekretion,1022, Springer-Verlag,Berlin-Heidelberg,1957.
- 111 ZANDER J.: Die Schwangerschaft. Labhart,Klinik der inneren Sekretion,602, Springer-Verlag,Berlin-Heidelberg,1957.
- 112 ZONDEK B.,ROZIN S.: Cervical mucus arborization. Its use in the determination of corpus luteum function. Ref.Ber.53,312,1954.
- 61a MARKEE B.S.: Menstruation in intraocular Endometrial Transplants in the Rhesus Monkey. Contr.Embryol.2,219,1940.
- 61b MARKEE B.S.: Rhythmic Variations in the Vascularity of the Uterus of the Guinea Pig during the Estrous Cycle. Am.J.Obst.Gyn.Brit.EMP.85,17, 1948.

Anmerkung: (+1) nach einem Autorennamen im laufenden Text bedeutet: zitiert bei Autor Nr. 1. Dasselbe gilt sinngemäß bei jeder anderen Zahl.

LEBENS LAUF

=====

Am 17.4.1936 wurde ich, Eugen Saur, als Sohn des Ingenieurs Alfred Saur und seiner Frau Franzl, geb. Dolp in Augsburg geboren.

Nach 4 jährigem Besuch der Volksschule und 8 jährigem Besuch der Oberrealschule in Regensburg legte ich 1954 das Abitur ab.

Seit dem Wintersemester 1954/55 studierte ich an der Universität München Medizin und legte nach 11 Semestern im Sommer 1960 das ärztliche Staatsexamen ab.

